FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956 N° _____

914

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat.)

-o-

par

PAWLOTSKY André

Né le 8 Janvier 1928 à Paris

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

-o-

Présentée et soutenue publiquement le :

-o-

Titre

LES INTOXICATIONS AIGÜES PAR LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHESE

-o-

Président

M. le Professeur PIEDELIEVRE

-o-

Ed. A.G.E.M.P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : P A W L O T S K Y

Prénom : André

Date de la soutenance :

N° d'ordre :

1

PAWLOTSKY, André
Les intoxications aigües par les antihistaminiques de synthèse.
PARIS Dact. In 4° 116 P.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

2

PAWLOTSKY, André
Les intoxications aigües par les antihistaminiques de synthèse.
PARIS Dact. In 4° 116 P.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

3

PAWLOTSKY, André
Les intoxications aigües par les antihistaminiques de synthèse.
PARIS Dact. In 4° 116 P.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

4

PAWLOTSKY, André
Les intoxications aigües par les antihistaminiques de synthèse.
PARIS Dact. In 4° 116 P.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956 N° _____

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat.)

-o-

par

PAWLOTSKY André

Né le 8 Janvier 1928 à Paris

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

-o-

Présentée et soutenue publiquement le :

-o-

Titre

LES INTOXICATIONS AIGÜES PAR LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHESE

-o-

Président

M. le Professeur PIEDELIEVRE

-o-

Ed. A.G.E.M.P.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153722_0022

DOYEN HONORAIRE : M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BENARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN ..... Léon BINET (membre de l'Institut).

ASSESSEUR ..... Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

Anatomie ..... CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique ..... DELARUE (A.)
Bactériologie ..... N...
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports .. CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie Médicale ..... VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale ..... N...
Carcinologie ..... OBERLING (C.)
Chimie médicale..... JAYLE (M.F.)

Cliniques Chirurgicales
- Hôtel Dieu ..... BROCQ (P.)
- Broussais ..... DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
- Salpêtrière ..... N...
- Cochin..... QUENU (J.)

Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique ..... MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie ..... MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie ..... FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire ..... MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose ..... BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie ..... PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture ..... LELONG (M.)
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques ..... DECOS (R.)
Clinique des maladies du sang ..... CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux ..... ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants ..... DEBRE (R.)
Cliniques des maladies infectieuses ..... MOLLARET (P.)
Cliniques des maladies mentales et de l'encéphale..... DELAY (J.)
Clinique gynécologique ..... FUNCK-BRENTANO (P.)

Cliniques Médicales
- Hôtel Dieu ..... N...
- Bichat ..... N...
- Cochin ..... MOREAU (R.)
- Broussais ..... DE GENNES (L.)

Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ... JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale propédeutique ..... PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition ..... BOULIN (R.)

Cliniques Obstétricales
- Tarnier ..... LANTUEJOUL (P.)
- Baudelocque ..... N...
- Port-Royal ..... LACOMME (M.)

Clinique ophtalmologique ..... VELTER (E.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique ..... AUBIN (A.)
Clinique physio-phatologique des problèmes alimentaires .. RICHET (C.)
Clinique Psychiâtrique infantile ..... HEUYER

Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique Thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLARD (H.)
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale ..... (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.F.)
Pathologie Médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ...	DOGNON (A.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	DELMAS (A.), pr.s.ch., DEBEYRE (J.) OLIVIER ( ), N...
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Melle P.) pr.s.ch., BUSSER (F.),GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.) , N...
Biochimie médicale	ETTORI(J.), pr.s. ch., N..., N...
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	BULLIARD (H.) pr.s.ch. N..., N...
Hydrologie	N...,
Hygiène	BOYER (J.), pr.s.ch. DEPARIS (M) , pr.s.ch.
Maladie infectieuses	N...
Médecine légale et du Travail	DEROBERT (L.), pr.s.ch. , GAULTIER (M.) HADENGUE (A.), N...
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N...
Obstétrique	GRASSET (J.), LEPAGE (F.), MERCIER (R.), MORIN (P.), RAVINA (J.), N..., N...
Ophtalmologie	DESVIGNES (P.), N...
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.), MADURO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.), N...

Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.), BAUMANN (J.), GOSSET (J.), LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.), OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.), VERNE (J.M.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N..., N..., N....
Pathologie expérimentale	N..., N...
Pathologie médicale	BERNARD (J.), BOUDIN (G.), CASTAIGNE (P.) CONTE (M.), DOMART (A.), LAMOTTE (M.), LAROCHE (Cl.), MILLIEZ (P.), PEQUIGNOT (H PERRAULT (M.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (ST) TURIAF (J.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N...
Pédiâtrie	JOSEPH (R.), N..., N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.), pr.s. ch. LEVY (Melle J), pr. s.ch. BARGETON (D.), pr.s.ch. PARROT (J.), pr.s.ch. DEJOURS (P.)
Physique Médicale	DJOURNO (A.), pr.S.ch. GOUGEROT (L.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiâtrie	N...
Psychiâtrie infantile	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie	N...
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.), CERNEA (P.)
Thérapeutique	N....
Urologie	KUSS (R.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale	AMELINE (A.), HUGUIER (J.), LEGER (L.), PADOVANI (P.p, PATEL (J.), ROUX (M.); RUDLER (J.C.), SICARD (A.)
Clinique médicale	BROUET (G.), N..., DECOURT (J.) DREYFUS (Gilbert), FAUVERT (R.), HAGUENAU (M.) pr.s.ch., HAMBURGER (J.), KOURILSKY (R.), MARCHAL (G.), SOULIE (E.)
Clinique Obstétricale	ESCALLE (G.), MAYER (M.), VARANGOT (J.)
Clinique Ophtalmologique.....	OFFRET (G.), RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté.....	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Melle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	(Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT H, LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Aux miens, à mes amis

A Monsieur le Professeur PIEDELIEVRE

Professeur de Médecine Légale

Président de l'Ordre National des Médecins

Commandeur de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la prédidence
de cette thèse .

Hommages respectueux.

A mon Maître, le Professeur agrègé Michel GAULTIER

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Qu'il trouve ici un modeste témoignage de notre respectueux attachement et de notre reconnaissance.

A mon Maître, le Docteur Léon POLLET

Médecin des Hôpitaux de Paris

qui nous a accueilli dans son
service de l'Hôpital Saint-Louis,
en témoignage de notre gratitude.

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris.

LES INTOXICATIONS AIGÜES PAR LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHESE

"On connaît l'efficacité d'une drogue en trois ans, il faut dix ans pour connaître sa toxicité."

(Van Riel)

I N T R O D U C T I O N

L'extension considérable des emplois des antihistaminiques de synthèse a fait en contre-partie se multiplier les cas d'intoxications bien souvent graves dues à ces drogues. Il s'agit là d'un phénomène général, rançon des progrès chimiques et thérapeutiques.

Que ces intoxications soient accidentelles, volontaires ou thérapeutiques, cette pathologie récente mérite d'être bien connue en raison de sa fréquente gravité, surtout chez l'enfant si exposé aux empoisonnements accidentels, ainsi que des incidences thérapeutiques d'urgence qu'elle comporte en règle.

Ayant eu l'occasion d'observer et de traiter dans le service d'un de nos maîtres un empoisonnement de ce genre, nous avons eu le désir d'étudier les problèmes diagnostique, pronostique et thérapeutique que posent les intoxications par les antihistaminiques de synthèse.

Cette étude sera limitée aux intoxications aigües. Nous y rangerons , d'une part les intoxications accidentelles ou volontaires dont sont responsables les fortes doses de ces médicaments; d'autre part les syndrômes mineurs pouvant survenir pour des doses plus faibles et parfois même théra-

peutiques, mais dont l'analyse montre la similitude pathogénique avec les intoxications graves ; et enfin aussi les nombreux accidents parasympathomatiques, réactions secondaires si fréquemment rencontrées dans la thérapeutiques antihistaminique.

Le lien qui unit ces trois ordres de manifestations est dans leur commune étiologie : l'action de l'antihistaminique sur le système nerveux. Et c'est cette atteinte nerveuse qui dominera cette étude et lui donnera son unité.

C'est pourquoi nous n'envisagerons pas ici les autres aspects de la toxicité des antihistaminiques de synthèse, laissant de côté les atteintes hépatiques, rénales ou sanguines des intoxications chroniques, ainsi que les réactions secondaires à type de troubles digestifs cutanés ou vasculaires qui sortent du cadre que nous nous sommes tracés.

---o---

LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHESE

H I S T O R I Q U E

Depuis l'isolement par WINDAUS en 1907 de l'histamine, amine biogène du groupe des imidazols, et la mise en évidence de son rôle dans la pathologie allergique, sur les muscles lisses, les capillaires et les sécrétions glandulaires, les chercheurs se sont attachés à découvrir des substances de synthèse antagonistes des effets de l'Histamine.

En 1937, la découverte par BOVET des propriétés antihistaminiques de composés chimiquement voisins de certains sympatholytiques, l'extension de ses recherches aux éthers phénoliques d'amino-alcools, aboutissaient à l'isolement du 929 F qui se montra le premier doué d'une action antihistaminique spécifique.

Puis, dans la série des diamines, c'est la mise en évidence par BOVET et STAUB des propriétés du 1571 F qui protège l'animal contre 3 doses mortelles d'histamine. L'étude d'un certain nombre de composés montre que cette activité est liée à la présence de 2 groupements amine tertiaire.

Mais c'est HALPERN qui, entreprenant l'étude systématique de nombreux dérivés chimiques isolés par MOSNIER dans les laboratoires Rhône-Poulenc, introduisit, à partir de 1940, les antihistaminiques en clinique par la découverte du premier composé utilisable en thérapeutique : le chlorhydrate de diméthyl amino-éthyl-benzylaniline. Ce corps, l'Antergan, unissait un grand pouvoir protecteur vis à vis des effets de l'Histamine à une toxicité réduite, acceptable en thérapeutique.

Depuis, on a assisté à une énorme prolifération de composés chimiques, dans la recherche de corps plus actifs et moins toxiques, aboutissant aux nombreuses spécialités actuellement utilisées, dont les noms recouvrent un certain nombre de corps chimiques différents.

CONSTITUTION CHIMIQUE

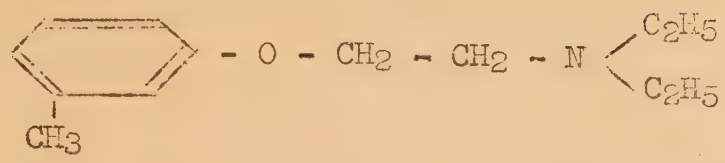
La plupart des antihistaminiques de synthèse actuellement utilisés peuvent être classés en deux groupes, suivant la présence dans la molécule du radical de base "éthanolamine" ou du radical de base "éthylène-diamine". Ces deux groupes ont en commun un atome d'azote N terminal, qui est une amine tertiaire, et ce composant dans la structure contribue favorablement à l'activité de toute la molécule. La longueur de la chaîne entre les atomes O et N ou N et N n'est pas supérieur à 2 atomes de Carbone. Une plus grande longueur, ainsi que l'addition de chaînes latérales nuisent à l'activité.

Par contre certaines altérations peuvent être apportées aux noyaux aromatiques attachés à l'atome N en alpha sans nuire à l'activité de la molécule. L'addition d'un groupement "methoxy" en para au noyau benzyle augmente l'activité (ex.: Néo-Antergan par rapport à l'Antergan, Néo-Hétramine par rapport à l'Hétramine).

D'autres antihistaminiques ont une formule développée qui s'éloigne davantage de la structure de des deux grands groupes . C'est le cas de Phénergan, Thephorine, Antistine.

Il est donc utile de préciser la classification des antihistaminiques de synthèse d'après leur structure chimique :

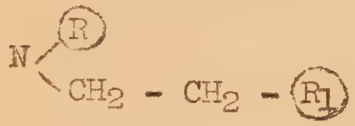
I./ SERIE DES ETHERS PHENOLIQUES :

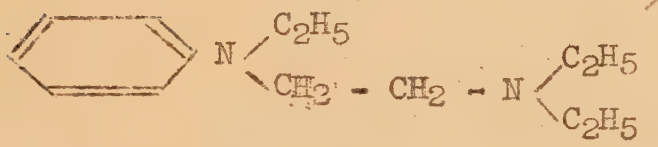


C'est le 929 F, composé non thérapeutique.

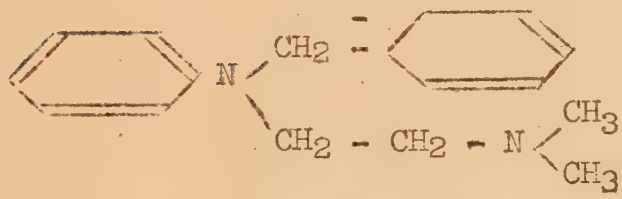
2./ SERIE DES ETHYLENE DIAMINES :

A/ Phényl-éthylène-diamines :

type : 



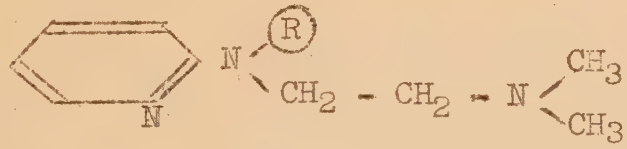
ou 1571 F
composé non thérapeutique.



ou antergan
composé abandonné

B/ Pyridine-éthylène-diamines :

Ce groupe d'antihistaminiques a été synthétisé par la substitution au radical phényle du groupe précédent d'un noyau pyridinique. Les composés de cette série se sont révélés plus actifs et moins toxiques que les précédents.

type : 

2786 R.P., Néo Antergan

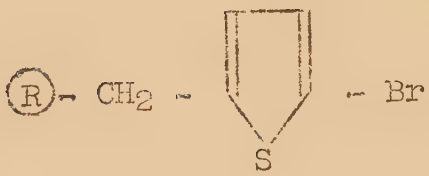
2750 R.P., Pyribenzamine
63 C

Lyropène

Bromobenzyl

Histadyl

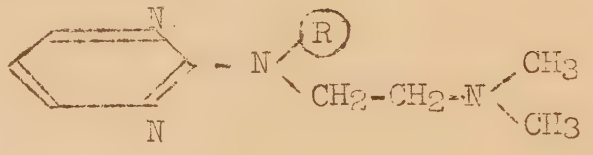
Chlorothen



Bromothen

C/ <u>Pyrimidine-éthylène-diamines</u> :

type :

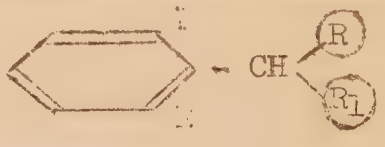


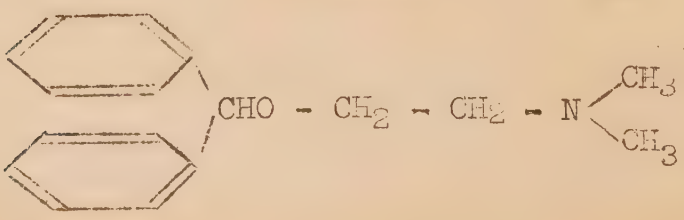
2971 R.P. Hetramine

Neo-Hetramine

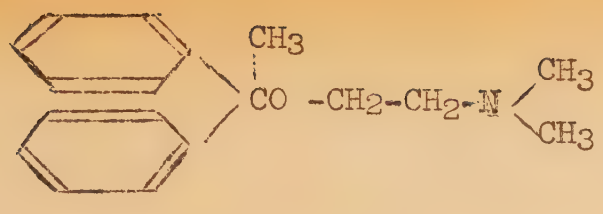
3 / <u>SERIE DES DERIVES BENZYLIQUES (ETHANOLAMINES)</u>

type :

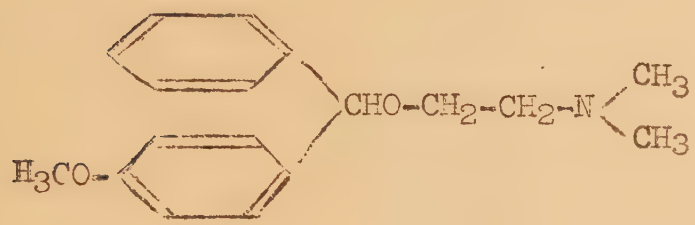




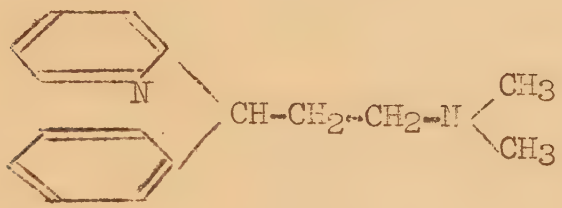
A 524 Benadryl



Decapryn



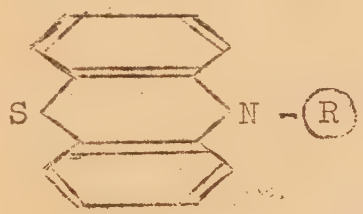
Istaïène
Aphilan

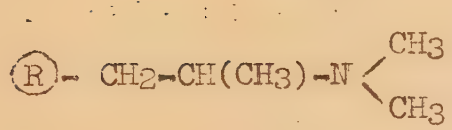


Trimeton

4./ <u>SERIE DES DERIVES DE LA THIODIPHENYLAMINE</u> :

type :

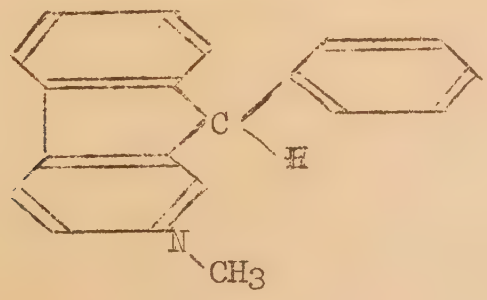




3277 R.P. Phénergan

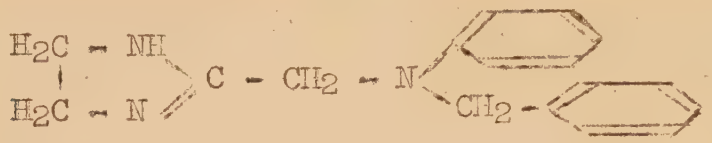
R- CH_2-CH(CH_3)-N(CH_3)3 : SO_4CH_3, 3554 R.P. Multergan

5./ <u>SERIE DES DERIVES DU PYRIDINDENE</u> :



Nu 504 Thephorine

6./ SERIE DES DERIVES DE LA METHYLIMIDAZOLINE :



Antistine

On voit en résumé, que tous ces corps, les uns très voisins, les autres plus différents, ont néanmoins en commun la chaîne $- N - CH_2 - CH_2 - N \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$, chaîne dont HALPERN a souligné l'importance dès 1942. Cette chaîne est ouverte dans la plupart des formules ; elle est fermée dans le cas de la Théphorine, ou bien encore le N terminal est partie d'un composé hétérocyclique comme dans l'Antistine.

Le tableau N°1 donne une liste, d'ailleurs non limitative, des principaux antihistaminiques de synthèse actuellement utilisés. Il est destiné à faciliter la mise en évidence du composé chimique, les antihistaminiques étant distribués sous des noms de spécialités multiples souvent voisines et parfois identiques.

Il faut signaler en outre que certaines spécialités associent plusieurs composés, telles Hydrillin (Searle) qui contient 25 mg. de diphenhydramine et 100 mg. d'aminophylline par comprimé, la Dibistine (Ciba) qui contient 25 mg. de tripelennamine et 50 mg. d'antazoline par comprimé, ou encore l'Hista - 3 (Life) qui associe Néo-Antergan, Trimeton et Néo-Hetramine dans la même dragée.

Mais en dehors de leur structure chimique, tous ces antihistaminiques ont des propriétés et une activité expérimentale, et clinique comparables, et peuvent donc être étudiés ensemble.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES SPECIFIQUES

Leur caractéristique essentielle, celle qui a orienté les recherches expérimentales, qui leur a donné leur nom, qui fait leur intérêt thérapeutique, est de s'opposer aux effets de l'Histamine.

On se contentera de rappeler brièvement les principaux points de leur antagonisme expérimental vis-à-vis de l'Histamine. Ces corps s'opposent à l'Histamine :

- dans ses effets sur les fibres lisses, en empêchant le spasme bronchique de l'asthme expérimental, en empêchant le spasme de l'intestin isolé et de la corne utérine isolée de cobaye.
- dans ses effets hypotenseurs,
- dans ses effets d'exagération de la perméabilité capillaire.
- Ils s'opposent enfin de façon globale aux symptômes du choc histaminique expérimental en protègeant l'animal contre les effets mortels d'une injection d'histamine. Le nombre de doses mortelles d'Histamine par voie veineuse tolèrées par le cobaye protègé par une dose standard de 20 mg./kg. d'antihistaminique injecté par voie sous-cutanée, mesure par convention l'activité du composé considéré (BOVET et STAUB).

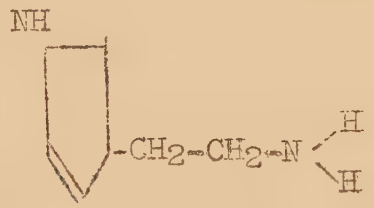
Les conditions de l'activité antihistaminique des antihistaminiques de synthèse ne sont pas des plus simples , et beaucoup d'obscurité entoure le mécanisme de cette action spécifique.

Il faut préciser que les antihistaminiques ne détruisent ni ne neutralisent l'Histamine, ne favorisent pas son élimination, n'empêchent pas sa formation. Au contraire, leur administration s'accompagne en règle générale d'une élévation de l'histaminémie, et on a mis sur le compte de cette dernière certains types d'accidents nettement dans la note "histaminoïde" survenus au cours de

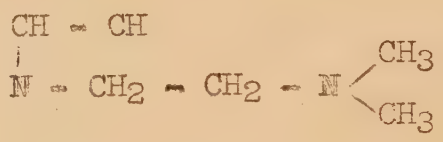
traitements ou d'intoxications par les antihistaminiques de synthèse (DUREL, PELLERAT, LEFILIATRE).

Aussi l'hypothèse aujourd'hui la plus communément admise sur le mécanisme de l'action antihistaminique est celle d'un blocage de la sensibilité des effecteurs à l'histamine. Encore faut-il rappeler que la spécificité de cet antagonisme n'est pas générale : les antihistaminiques de synthèse ont une action nulle sur l'excitation histaminique de la sécrétion des glandes exocrines, en particulier de la muqueuse gastro-duodénale.

Quant au processus intime de ce blocage des organes sensibles vis-à-vis de l'histamine, la théorie la plus répandue est qu'il s'agit d'un mécanisme au niveau des effecteurs cellulaires (ACKERMAN, HALPERN) . Compétition dont la nature intime est encore obscure, mais qui découlerait vraisemblablement de la parenté structurale entre les chaînes de l'histamine et des antihistaminiques de synthèse .



Histamine



A.H.S.

On peut donc définir les antihistaminiques de synthèse comme un groupe de produits chimiquement assez hétérogènes qui possèdent en commun la propriété d'annuler certains effets physio-pathologiques majeurs de l'Histamine.

Mais comme HALPERN l'a énoncé au Premier Congré Européen d'Allergie, cette définition apparait à la fois trop large et trop étroite : trop large parce que ces corps sont incapables de s'opposer à des effets essentiels de l'histamine. Trop étroite parce que ces corps possèdent par ailleurs des propriétés pharmacodynamiques très puissantes, différentes de leur activité antihistaminique.

Sans insister davantage sur celle-ci, on s'étendra plus particulièrement sur les actions non ...

antihistaminiques de ces corps. Car ce sont ces dernières, et tout spécialement l'action importante que ces corps exercent sur le système nerveux central, qui jouent le rôle majeur dans le déterminisme et la symptomatologie des intoxications.

-

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES EN DEHORS DE L'ACTIVITE ANTIHISTAMINIQUE

Les antihistaminiques de synthèse sont en effet des agents pharmacodynamiques aux actions variées et puissantes, au point que, si l'on ne craint pas le paradoxe, on peut dire que l'action antihistaminique dite spécifique n'est qu'accessoire dans l'éventail de leurs propriétés. Elle n'est en tout cas pas en cause dans l'intoxication aigüe.

L'action pharmacodynamique la plus importante est exercée sur le système nerveux.

I / ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL :

Les effets portant sur le système [illegible] central sont les plus évidents. Ce sont eux qui [illegible] révélés en premier lieu par l'expérimentation [illegible] eux qui sont responsables des symptômes [illegible] au cours de l'intoxication grave.

Mais cette [illegible] HALPERN et BRIOT divisent les antihistaminiques [illegible] thèse en 2 groupes : un premier qui comprend [illegible] majorité des composés ([illegible] préphorine, benadryl, antistine...) et [illegible] par une action d'excitation [illegible]

un [illegible] [illegible] ractérisé par une action de [illegible] [illegible]

Il faut constater que le même dérivé provoquera dépression ou excitation (BOVET, WINTER, HALPERN, ERCOLI...)

- suivant l'animal de laboratoire considèré,

- suivant la dose (et d'une façon assez générale, les doses faibles, voisines des doses thérapeutiques ont une action déprimante, sur le système nerveux central, avec analgésie, somnolence, ataxie, hypothermie. Tandis que les doses toxiques élevées et mortelles déterminent une intense excitation avec ou sans phénomènes convulsifs).

- suivant enfin la phase de l'intoxication, la dépression succèdant à l'excitation ou vice-versa (WINTER).

Tous les dérivés peuvent en fait donner lieu à des phénomènes convulsifs, les uns surtout aux doses mortelles ou prémortelles, tel le Phénergan (HALPERN) d'autres à des doses moins élevées ou même voisines des doses thérapeutiques.

Tout en affirmant par conséquent l'[illegible] certaine, malgré les différences de structure, des antihistaminiques de synthèse quant à leur action d'ensemble sur [illegible] système nerveux central, il convient de passer en revue leurs [illegible] particulières de manière analytique, telles qu'elles [illegible] faits expérimentaux.

[illegible] souris, par voie sous-cutanée [illegible] [illegible] par [illegible] [illegible] Pyribenzamine [illegible]

[illegible]

- en utilisant le Néo-Antergan en même temps que le cardiazol à doses convulsivantes et l'Avertine à doses narcotiques, ce qui "sensibilise" la technique, il a pu être démontré que le Néo-Antergan présente vis-à-vis du système nerveux central :

  . une action inhibitrice à faibles doses (0,1 à 1 mg./kg), c'est-à-dire :

    synergie avec Avertine

    antagonisme avec Cardiazol.

  . une action convulsivante à doses élevées (supérieures à 20 mg./kg.) c'est-à-dire, au contraire, :

    antagonisme avec Avertine,

    synergie avec Cardiazol.

SWINYARD et Coll. observent chez le rat une synergie analogue de l'action convulsivante du Metrazol par Benadryl et Pyribenzamine.

BASTIANI et ZATTI, sur le chien par voie veineuse parlent d'action épileptogène pour des doses élevées de Pyribenzamine (8 - 10 mg./kg) et de Benadryl (18 - 20 mg./kg). Action qu'ils estiment de nature corticale parce qu'elle disparaît avec l'extirpation du cortex et parce qu'après administration de ces drogues, l'excitabilité faradique du cortex du gyrus sigmoïde est fortement augmentée. Chez l'animal thalamique on a avec ces deux drogues une augmentation transitoire du tonus de posture, une grande vivacité des réflexes vestibulaires et des accès de mouvements à type déambulatoire.

NOBILE a montré que l'Antistine, employée à des doses généralement comprises entre 0,1 et 10 mg./kg détermine chez le chien une nette réactivité épileptogène et en outre potentialise l'action convulsivante de la strychnine.

CRIEP et AARON, pratiquant des électroencéphalogrammes chez des malades recevant soit Benadryl, Pyribenzamine, Théphorine ou Néo-Hétramine à la dose de 200 mg. par jour, notent sur les tracés une activité rapide superposée de façon sporadique au rythme alpha normal, et aussi une diminution occasionnelle de l'amplitude des ondes.

Chez les épileptiques, CHURCHILL et GAMMON ont établis que Benadryl et Pyribenzamine augmentent les anomalies électriques de l'électroencéphalogramme et dans plusieurs cas augmentent le nombre des crises chez les malades ayant des lésions focales du cortex cérébral (grand mal) ; Par contre, si la Pyribenzamine augmente également les crises de petit mal, le Benadryl a l'effet opposé, comme en témoigne l'amélioration très nette des tracés électriques et la diminution des crises de petit mal.

SWINYARD et Coll. précisent qu'aux doses non toxiques, le Benadryl (11 mg./kg) et la pyribenzamine (13 mg./kg) ont une action anticonvulsivante chez le rat en abolissant la composante tonique d'extension des crises maximales provoquées par électrochoc. Mais par contre, avec les doses toxiques (Benadryl 18 mg./kg et Pyribenzamine 29 mg./kg) ils observaient comme les auteurs précédents une augmentation de l'excitabilité et des convulsions.

Il faut citer également les expériences d'action in situ des antihistaminiques de synthèse (NOBILE) dans lesquelles l'application dans la zône du cortex sensitivo-moteur de disque de buvard imbibés de solution d'antihistaminique n'amène pas de convulsions. Mais dans ce cas, il semble bien que la puissante action anesthésique locale de ces corps, supprimant une possible action stimulante, interdise de tenir compte de cette technique (DONATELLI et SERAFINI).

Quant aux effets dépresseurs, alors que la somnolence est fréquemment observée en clinique aux doses thérapeutiques, les animaux d'expérience ne permettent pas d'ordinaire leur mise en évidence aux doses modérées.

WINTER , également par une technique de sensibilisation, utilise la potentialisation de l'action sédative des barbituriques par les antihistaminiques de synthèse . De cette manière il montre que chez la souris et le cobaye, Pyribenzamine, Néo-Antergan, Benadryl et Phénergan prolongent et augmentent à la dose de 10 à 20 mg./kg sous cutanée, les effets narcotiques, de l'Hexobarbital et du Nembutal. HALPERN, injectant de petites doses de Phénergan dans le IIIème ventricule du lapin a noté un état d'atonie musculaire généralisé avec hypnose durant 3 à 5 heures.

Par ailleurs, le Phénergan a une activité notable sur la contracture et la rigidité extrapyramidales (SIGWALD) et le Benadryl possède des propriétés antisynaptiques centrales qui lui font améliorer les symptômes de la maladie de Parkinson (BUDMITZ). Propriétés qui sont au premier plan pour les antiparkinsoniens de synthèse, composés de structure chimique voisine des antihistaminiques de synthèse.

Pour résumer de façon très générale les propriétés des antihistaminiques de synthèse sur le système nerveux central, on peut établir que ces corps ont un effet déprimant à doses moyennes, un effet excitant à doses fortes .

2./ ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX VEGETATIF :

A/ Action sur les terminaisons effectrices neuro-végétatives :

Les antihistaminiques de synthèse présentent des propriétés dont le sens varie suivant le produit, la dose, l'animal d'expérience et le test utilisé. C'est d'ailleurs une règle générale pour toutes les substances qui agissent sur le système nerveux végétatif (BOVET et BOVET-NITTI) .

Le mécanisme de cette action découlerait de la parenté structurale avec les amines biogènes vaso-actives (BENOS) .

BOVET classe les antihistaminiques de synthèse en 2 groupes :

- un premier qui comprend les éthers phénoliques

  les dérivés de l'éthyline diamine
  de l'imidazoline
  du tetrahydropyridindène
  du halo-éthylamines.

  et qui est caractérisé par des propriétés :

  soit sympathicomimétiques : Pyribenzamine, Trimeton, Néo-Antergan potentialisent les effets de l'adrénaline,

  soit sympathicolytiques : les Haloéthylamines, Théphorine sont adrénolytiques.

- un second qui comprend les éthers benzyliques, et les dérivés de la phénothiazine, et qui est caractérisé par des propriétés parasympathicolytiques : Benadryl et Phénergan ont une action anti-acétylcholinique.

En fait, on doit constater d'après les très nombreux travaux consacrés à la définition des propriétés pharmacodynamiques de ces corps que :

- la quasi totalité des antihistaminiques de synthèse ont des propriétés atropiniques, mais les deux corps qui ont la plus puissante action antiacétylcholinique sont Benadryl et Phénergan et l'exercent dès les doses minimes, alors que les autres ne l'ont qu'aux doses toxiques et inconstamment.

- les antihistaminiques peuvent tous se comporter en poisons du sympathique.

Pour la plupart, c'est une action sympathicomimétique , ils renforcent les effets de l'adrénaline.

Quelques uns ont une action sympathicolytique, l'effet antiadrénalinique majeur est présentée par l'Antergan (déjà aux doses thérapeutiques) . Pour les autres (Théphorine, Halo-éthylamines) seulement aux doses toxiques élevées.

En résumé, il faut retenir que du point de vue expérimental les antihistaminiques de synthèse peuvent tous avoir plus ou moins suivant la posologie, une activité essentiellement sympathicomimétique, et parasympathicolytique, tandis que du point de vue thérapeutique l'action sur le système nerveux autonome se montre surtout en rapport avec l'orientation neuro-végétative préexistante du sujet. Aux doses toxiques, comme nous le verrons plus loin, les effets atropiniques l'emportent, mais sont en fait noyés dans les manifestations dominantes du système nerveux central.

B/ <u>Action sur les synapses ganglionnaires végétatives</u> :

Le Phénergan a un effet inhibiteur sur la transmission synaptique ganglionnaire (HALPERN), effet particulièrement marqué avec un autre dérivé de la phé-

nothiazine, le Multergan au point qu'il est surtout utilisé comme ganglioplégique.

3./ AUTRES ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES :

Elles seront passées en revue plus rapidement, étant de peu d'intérêt dans l'intoxication.

A/ Action anesthésique locale :

L'action anesthésique locale est très intense, existe pour tous les antihistaminiques de synthèse et est supérieure à celle de la procaïne. Vraisemblablement liée à la structure chimique, elle est sans rapport avec l'activité antihistaminique : des composés tels que 3276 R.P., 3.300 R.P. dépourvus d'activité antihistaminique ont un pouvoir anesthésique local aussi important.

Il faut rapprocher de ces propriétés, l'action de nécrose tissulaire locale, qui fait que DONATELLI fait des antihistaminiques de synthèse des poisons du protoplasme dans un sens très général.

B/ Action sur la perméabilité capillaire :

HALPERN, REUSE ont montré que les antihistaminiques de synthèse diminuent la perméabilité de la membrane capillaire. HALPERN considère cette action comme une propriété essentielle de ces corps.

Il faut signaler d'ailleurs qu'à doses toxiques les antihistaminiques peuvent au contraire augmenter cette perméabilité capillaire par eux normalement réduite, et que les altérations vasculaires sont pour GABURRO le facteur anatomo-pathologique essentiel de l'intoxication aigüe.

C/ Les antihistaminiques de synthèse ont encore d'autres propriétés pharmacodynamiques :

- une action variable sur les muscles lisses , et qui s'inverse parfois aux fortes concentrations.
- une action de type quinidinique sur le myocarde.
- des actions complexes sur la fibre musculaire striée.... etc....

Il faut retenir des propriétés pharmacodynamiques la puissance de l'action de ces corps sur le système nerveux central. L'importance de cette action est évidente dans l'étude de la toxicité expérimentale.

TOXICITE EXPERIMENTALE

I./ VALEURS COMPARATIVES DE LA TOXICITE AIGÜE :

Des études détaillées de la toxicité expérimentale des antihistaminiques de synthèse ont été faites par de nombreux auteurs chez les plus communs des animaux de laboratoire.

En dehors de quelques variations numériques dues aux voies d'administration, aux animaux utilisés, les doses mortelles (DL 50) présentées par les différents auteurs sont comparables.

HALPERN et BRIOT expérimentant chez le rat par voie sous-cutanée classe par ordre de toxicité décroissante :

Thénylène,
Antergan,
Néo-Antergan
Théphorine
Benadryl
Trimeton
Antistine
Phénergan

Le Ténylène apparaît comme le plus toxique, (DL 50 150 mg./kg) et le Phénergan le moins (DL 50 700 mg./kg.)

Avec de faibles variations, d'autres auteurs

donnent de semblables progressions de toxicité. Ainsi WINTER chez la souris par voie intrapéritonéale a trouvé les DL 50 suivantes exprimées en mg./kg :

Pyribenzamine	68
Hetramine	76
Néo-Antergan	102
Benadryl	140
Phénergan	190

LITCHFIELD et Coll., toujours chez la souris, mais par voie intra-veineuse trouvent comme valeur de la DL 50 en mg./kg :

Pyribenzamine	62
Histadyl	79
Chlorothen	112
Bromothen	130

et DONATELLI et SERAFINI, chez la souris par voie sous-cutanée :

Histadyl	75
Pyribenzamine	100
Antistine	150
Néo-Antergan	150
Benadryl	150
Diatrin	160
Antergan	175
Phénergan	225
Histaphène	400

De ces études comparatives, il résulterait que l'on peut classer les antihistaminiques de synthèse en 3 groupes de toxicité :

- Pyribenzamine, Histadyl les plus toxiques.
- puis de toxicité intermédiaire : Antistine, Benadryl et Néo-Antergan.
- enfin les moins toxiques, Diatrin, Histaphène et Phénergan.

En fait les limites entre lesquelles varie la toxicité aigüe des antihistaminiques ne sont pas très larges.

Par ailleurs, il est intéressant de considérer la toxicité aigüe des antihistaminiques de synthèse par voie orale. Dans ce dernier cas, qui se rapproche le plus des conditions de l'empoisonnement chez l'homme, les doses mortelles sont nettement plus élevées. Les données de la littérature à ce sujet sont réunies dans le tableau N°2 . On peut dire qu'en somme la toxicité aigüe de ces corps n'est pas élevée en soi.

2./ INDICE THERAPEUTIQUE :

De plus, si l'on considère que les doses utilisées en thérapeutique humaine oscillent entre 1 et 2 mg./kg, on doit admettre une marge de sécurité importante, du moins en théorie.

Expérimentalement, chez le cobaye, DONATELLI et SERAFINI établissent comme valeur de l'indice thérapeutique (quotient entre la dose mortelle et celle capable d'annuler le bronchospasme histaminique)

327	Néo-Antergan
127	Pyribenzamine
32,7	Phénergan
8,2	Histaphène
2,7	Benadryl
2,1	Antistine.

De façon très semblable pour la progression, mais avec des valeurs différentes parce que l'indice thérapeutique est obtenu en divisant la DL50 par voie intrapéritonéale chez la souris par la dose minima antihistaminique chez le cobaye (protection contre une dose léthale d'histamine chez 50% des animaux) WINTER rapporte les indices thérapeutiques suivants :

Néo-Antergan	68.000
Pyribenzamine	19.400
Phénergan	9.500
Benadryl	2.333
Hetramine	500

3./ Enfin, il est intéressant également de considérer ce que DONATELLI a appelé le "pouvoir détoxifiant de l'organisme". Ce chiffre est obtenu en faisant le rapport de la plus petite dose mortelle par voie veineuse chez le lapin, et la dose mortelle par la même voie mais en administration réfractée et progressivement croissante.

Le pouvoir détoxifiant est le plus faible pour la pyribenzamine (1,107) est de valeur moyenne pour Antergan (1,775) Néo-Antergan (1,868) Antistine (1,972) et Benadryl (1,972) . Il est le plus élevé pour le Phénergan (3,750).

-

SYMPTOMATOLOGIE DE L'INTOXICATION EXPERIMENTALE

Le fait majeur est que les effets portant sur le système nerveux central font toute la symptomatologie de l'intoxication expérimentale, ce sont eux qui sont responsables de la mort au cours de l'intoxication grave.

A travers la symptomatologie toxique présentée par les animaux de laboratoire, on constate que presque tous les antihistaminiques de synthèse déterminent des phénomènes d'excitation psycho-motrice avec attaques convulsives principalement cloniques. Les phénomènes peuvent être précédés, suivis ou interrompus par ataxie, dépression et somnolence.

WINTER expérimentant sur la souris par voie intrapéritonéale note qu'avec Néo-Antergan, Pyribenzamine, Phénergan, Benadryl et Hetramine, au-dessus de 50 mg./kg on détermine de violentes convulsions. Les animaux survivants guérissent en 1 à 3 heures.

Au-dessus de 100 mg./kg, on note après l'arrêt des convulsions, chez les survivants une période assez longue de léthargie et de troubles de la démarche.

WYNGAARDEN et SEEVERS expérimentant Benadryl et Pyribenzamine chez le singe (Macacus Rhésus) obtiennent régulièrement avec des doses suffisantes (DL 50 Benadryl 100 mg./kg , Pyribenzamine 40 mg./kg) une hyperexcitabilité progressive, des tremblements, des soubresauts spasmodiques et des convulsions toni-cloniques. La mort peut survenir par arrêt respiratoire au cours d'une convulsion ou bien du collapsus respiratoire dans la phase dépressive post-convulsive.

Dans tous les cas de mort, le coeur continue à battre quelques minutes après l'arrêt de la respiration.

Ce tableau est rapporté, à quelques variantes près par tous les auteurs (ROTH et Coll., LITCHFIELD et Coll., REINHARD et SCUDI ... etc...)

Si l'animal survit, la guérison est rapide, et définitive (GRUHZIT et FISKEN).

Dans la règle, les crises convulsives se manifestent aux doses mortelles ou submortelles, mais pour certains, de telles crises se voient déjà au quart ou à la moitié de la dose léthale.

Pour les doses toxiques moins élevées, non mortelles, on a soit des effets dépresseurs du système nerveux central avec somnolence, ataxie et incoordination, atonie, parfois chute sur le côté et état comateux (WYNGAARDEN et SEEVERS) soit des effets d'excitation psychomotrice : l'animal est inquiet, agité, semble avoir des hallucinations, devient méchant. Pendant 30 minutes à 2 heures (HALPERN).

Par voie orale, le temps d'apparition des symptômes est chez le chien de 30 à 60 minutes, le maximum des signes est atteint dans l'heure suivante, les symptômes durent 2 à 5 heures (GRUHZIT et FISKEN) . Certaines drogues provoquent les symptômes plus durables : l'action de la Théphorine peut durer jusqu'à 20 heures (HALPERN et BRIOT).

HALPERN qui divise les antihistaminiques en 2 groupes du point de vue toxicité aigüe, retrouve encore cette division quant aux symptômes de l'intoxication subléthale :

- un groupe A, le plus important par le nombre des composés qu'il comprend avec :

  Antergan, thénylene, Neo-antergan, Thephorine, Trimeton, Benadryl, Antistine.... etc...;,

  dont la toxicité aigüe est voisine de 150 mg./kg.

  Ce sont aux doses subléthales et léthales des convulsivants, et HALPERN brosse un tableau impressionnant chez le chien : pupilles dilatées, yeux hagards, l'animal bave et ne reconnaît plus ni les lieux ni le maître. 15 à 20 minutes après l'administration surviennent brusquement des secousses toni-cloniques avec tétanisation généralisée, qui se répètent à intervalles plus ou moins réguliers.

  La mort survient le plus souvent au cours d'un accès par arrêt de la respiration.

- un groupe B, dont la toxicité aigüe est aux environs de 225 mg./kg. et qui est fait des dérivés de la phénothiazine, essentiellement le Phénergan.

  Le tableau de l'intoxication est ici différent : les phénomènes dépressifs l'emportent.

  Les animaux présentent des signes de somnolence, une faiblesse musculaire généralisée. Immobiles, apathiques, ils réagissent néanmoins à la douleur. La température centrale s'abaisse. On peut noter parfois de petits soubresauts convulsifs isolés mais qui ne fusionnent pas en crise toni-clonique.

Si cette classification un peu schématique est valable dans l'ensemble et se retrouve dans ses grandes lignes en clinique, il faut reconnaître que l'unité des antihistaminiques de synthèse est du point de vue toxicologique bien réelle. Tous, malgré les différences de structure chimique ont, qui plus , qui moins, des propriétés et dépressives et convulsivantes, les premières évidentes plutôt aux doses peu élevées ou même thérapeutiques, les secondes plutôt aux doses léthales et subléthales.

WINTER a rapporté que le Phénergan aux doses mortelles pouvait parfois donner lieu à des convulsions

Par ailleurs, il n'est pas rare d'observer

pour une même dose toxique d'une même drogue des convulsions dans certaines espèces animales et des phénomènes dépressifs et comateux dans d'autres : DOMENJOZ et JACQUES , par exemple, rapportent que le Synopène (dérivé Geigy du groupe des éthylène diamines) est convulsivant chez la souris et le lapin, tandis que chez le rat il est dépresseur.

Ces données expérimentales sont confirmées par l'intoxication humaine qui présente également cette symptomatologie d'excitation psychomotrice pouvant être ou non précédée, interrompue ou suivie d'état dépressif ou comateux.

Il faut retenir aussi qu'en dépit de leurs structures différentes, les antihistaminiques de synthèse montrent une grande homogénéité dans leurs réactions toxiques. Et que leur toxicité qui est indépendante de leur activité antihistaminique spécifique varie dans des limites assez restreintes pour l'ensemble des drogues utilisées, la supériorité thérapeutique des composés plus récents étant en relation seulement avec leur plus grand pouvoir antihistaminique.

-

DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Deux faits majeurs sont à dégager :

1°) l'autopsie des animaux soumis à une intoxication subléthale et qui ont survécus aux convulsions, sacrifiés 48 heures après, ne montre aucune lésion (GRUHZIT et FISKEN)

2°) Chez les animaux morts au cours de l'intoxication, on trouve en règle des phénomènes congestifs :

- congestion et oedème pulmonaire, avec parfois hémorragies.

- congestion du foie
  rein
  rate
  surrénale

- lésions dégénératives des cellules nerveuses

(ERCOLI et Coll.
GRUHZIT et FISKEN)

GABURRO s'est particulièrement attaché à l'étude histologique chez les rats soumis à un empoisonnement mortel par Néo-Antergan. Il trouve régulièrement des aspects congestifs généralisés, analogues à ceux décrits par tous les auteurs, mais insiste particulièrement sur l'aspect vasculaire du tableau anatomo-pathologique, avec lésions de la paroi des petits vaisseaux et infiltration périvasculaire de cellules rondes en amas.

Ces lésions sont généralisées mais prédominent dans l'encéphale avec oedème marqué de la substance blanche, dans le rein avec lésions dégénératives des tubes contournés, et dans le foie avec lésions dégénératives de la cellule hépatique.

Ces lésions diffuses au niveau des petits vaisseaux avec altération de la perméabilité (alors qu'à doses non mortelles les antihistaminiques réduisent la perméabilité capillaire) sont pour GABURRO d'une particulière importance dans la pathogénie de l'intoxication, la barrière vasculaire ne s'opposant pas alors au passage du toxique dans les tissus où il exercerait son action de poison cellulaire.

-

METABOLISME DES ANTIHISTAMINIQUES

La revue des principales données de la littérature sur l'absorption, la distribution, l'inactivation et l'excrétion des antihistaminiques de synthèse, est d'un intérêt évident dans l'étude de l'intoxication aigue.

L'intervention de l'organisme dans la détoxification de ces corps est déjà évoquée par l'existence du "pouvoir détoxifiant" dont on a vu le coefficient pour

les différentes drogues. Est évoqué également par les différences allant du double au décuple entre les doses mortelles par voie parentérale et les doses mortelles per os chez les animaux de laboratoire.

1./ ABSORPTION :

Par voie orale, les antihistaminiques sont complètement et très rapidement absorbés. Entre 15 et 60 minutes, on trouve leur présence dans l'ensemble du tractus digestif. 4 heures après l'administration, ils en sont totalement disparus (WAY et DAILEY).

2./ DISTRIBUTION :

- Dans le sang, la plus forte concentration est atteinte 1 heure après l'administration orale ou sous-cutanée chez l'animal (GLAZKO et DILL).

MAC GAVACK et Coll. ont déterminé chez l'homme après administration orale d'une dose unique de 400 mg., que le taux sanguin du Benadryl s'élève en 60 minutes, atteint un maximum entre 90 et 120 minutes, et décroît rapidement. Pour la Pyribenzamine, le taux maximum est atteint seulement après 2 heures et persiste encore 3 heures après.

L'antihistaminique quitte rapidement le sang, et chez l'homme, après administration orale, 18 heures après l'administration il n'y a plus aucune trace dans le sang (PERLMAN) .

GELVIN et Coll. trouvent pour le Benadryl des courbes de concentration analogues dans le sang et le liquide céphalo-rachidien après administration orale de doses allant de 100 à 400 mg.

- L'antihistaminique qui disparaît ainsi du sang se localise très vite dans les tissus .

Il faut distinguer les voies d'administration :

1) après administration parentérale, GLAZKO et DILL (Benadryl par voie sous-cutanée) ont trouvé les plus fortes concentrations par ordre décroissant dans le poumon, rate,

rein, cerveau, foie. Ceci chez le rat et le cobaye.

WAY et DAILEY (Pyribenzamine par voie péritonéale) trouvent également les taux les plus élevés dans le poumon, puis dans l'ordre foie, rein, rate, et cerveau.

2) par voie orale, les mêmes auteurs attirent l'attention sur le taux maximum trouvé dans le foie.

Dans tous les cas, le taux maximum est atteint dans les tissus 1 heure après l'administration et décroit en 6 heures. Après 24 heures aucune trace n'est retrouvée dans les tissus (SNYDER et Coll).

3./ INACTIVATION :

Les recherches de tous les auteurs concordent pour prouver que les antihistaminiques de synthèse sont rapidement dégradés et que le lieu principal de cette dégradation est le foie :

Après administration orale, des rats partiellement hépatectomisés présentent des convulsions et meurent avec des doses qui chez les rats témoins ne provoquent aucun trouble (WAY et DAILEY) . Ainsi, s'expliquent également les différences de toxicité entre les doses parentérales et les doses orales qui passant dans la circulation porte doivent franchir la barrière antitoxique hépatique.

Les recherches in vivo (WAY et DAILEY, NARANJO) concordent à ce point de vue avec les nombreuses études in vitro sur la dégradation des antihistaminiques de synthèse en présence de tranches de tissu hépatique (WAY et DAILEY, GLAZKO et DILL) ou d'extraits de foie frais (BENSTZ) .

Cette dégradation qui porte sur la chaîne dimethylamino éthylique , soit par déméthylation, soit par désamination (DONATELLI) et qui existe dans le poumon et le rein, trouve essentiellement sa source dans le foie. La réaction est monomoléculaire avec un pH optimum dans les conditions physiologiques ; l'oxygène est indispensable à la réaction et les agents réducteurs l'inhibent (GLAZKO) . Le chauffage à 60° de l'extrait hépatique frais lui fait perdre ces propriétés (BENSTZ).

Tous ces faits permettent d'affirmer que l'inactivation des antihistaminiques par le tissu hépatique se trouve liée à l'action d'un système enzymatique cellulaire, système qui n'a pas encore été caractèrisé.

Cette inactivation est par ailleurs très rapide : la méthode des traceurs radioactifs, en utilisant du Benadryl marqué par un carbone 14 incorporé en position alpha dans le groupe benzydryl de la molécule de diphenhydramine, a permis de démontrer par l'analyse des tissus que 75 minutes après administration parentérale, le tiers seulement du Benadryl est encore à l'état libre, le reste est déjà dégradé (GLAZKO et Coll.)

4./ EXCRETION :

L'excrétion des antihistaminiques de synthèse se fait uniquement par l'urine.

Le taux d'excrétion urinaire dans les premières 24 heures varie suivant les auteurs entre 1% (WAY et DAILEY) 4% (GLAZKO et Coll.) 10% (PERLAMN) et 15 à 25% (MAC GAVACK) du produit à l'état libre.

En fait il semble qu'aux doses thérapeutiques, les antihistaminiques ne sont guère éliminés que sous forme de bases organiques dégradées. Par contre, aux doses massives une plus forte proportion est excrètée à l'état naturel, expliquant les divergences entre les auteurs.

Mais quelle que soit sa forme l'excrétion dépasse 50% de la dose administrée dès les premières 24 heures (PERLMAN, SNYDER, GLAZKO) elle est d'autant plus rapide que la dose est plus faible et se poursuit au maximum 5 jours avec des taux très vite décroissants .

Il faut donc retenir la rapidité de l'excrétion urinaire et le fait que cette excrétion se fait essentiellement sous la forme de produits de dégradation.

-

T A B L E A U N° I

PRINCIPAUX ANTIHISTAMINIQUES.

Nom de MARQUE	FIRME	FORMULE CHIMIQUE	NOM OFFICIEL	PRESENTATION	DOSES (Mg.) EN UNE FOIS minim.	moyenne	maxim.	JOURN. MAXIM. (adulte)
SÉRIE des ETHYLÈNEDIAMINES.								
Antergan	Specia	N'-Phenyl-N'-Benzyl-N-dimethylethylene diamine		Dragées 50 mg. 100 mg. (abandonné)	50	100-200	200	
Neo-Antergan Antrisan Antallergan	Specia Merck Farmitalia May et Baker	N'-p-methoxybenzyl-N'-pyridyl N-dimethylethylene diamine	Mépyramine ou Pyranisamine (U.S.A.)	Dragées 50 mg 100 mg	50	100	200	500
Pyribenzamine Benzoxale Piristine Pyrizil	Ciba Sigurta Erba Zef	N'-pyridyl-N'-benzyl-N-dimethylethylene diamine.	Tripelennamine	Comprimés 50 mg	25	50	100	200
Methapyrilene Histadyl Thenylene Nilistine Dormin	Maltine Eli Lilly Abbott Substantia	N'-pyridyl-N'-thényl-N-dimethylethylene diamine	Methapyrilene	Comprimés 25 mg. 50 mg. 100 mg.	25	50	100	200
Chlorothen	Whittier	N'-pyridyl-N'-5-chloro-thényl-N-dimethylethylene diamine		Comprimés 25 mg.	25	50	100	
Neo-Hetramine Arakist.	Nepera. Wyeth	N'-p-methoxylbenzyl-N'-2-pyrimidyl-N-dimethylethylenediamine.	Thonzylamine	Comprimés 25 mg 50 mg 100 mg.	50	100	200	

NOM de MARQUE	FIRME	FORMULE CHIMIQUE	NOM OFFICIEL	PRESENTATION	DOSES (Mg.) EN UNE FOIS minim	moyenne	maxim.	JOURN. MAXIM. (adulte)
SERIE des DERIVES BENZYLIQUES								
Benadryl	Parke Davis	β-dimethyl-amino-ethyl-benzhydryl ether.	Diphenhydramine	capsules 25 mg 50 mg.	25	50	100	300
Desenthol								
Theodramine	Robin							
Allerga	Delagrange							
Allergina	De Angeli							
Antihistaminique	Clin							
Antihistaminique	S.P.O.F.A.							
Dramamine	Searle	[Diphenhydramine]-8-chlorothéophyllinate.	Dimenhydrinate	comprimés 100 mg.				
Nautamine	Delagrange	" -acetotheophyllinate.		" 60 mg				180
Bromanautine	Roussel	" -bromotheophyllinate.		" 100 mg				400
Trimeton	Schering	2-pyridyl-β-N, N₁-dimethyl-amino ethyl methane	Prophenpyridamine	comprimés 25 mg.	12,5	25	50	
Chlor-Trimeton	Schering		Chlor-Prophenpyridamine	comprimés 2 mg 4 mg.	1	2-4	4	
Aphilan	Ucepha	phenyl-paraméthoxy-phenyl-carbinyl-dimethyl-amino ether.		comprimés 50 mg.				300

NOM de MARQUE	FIRME	FORMULE CHIMIQUE	NOM OFFICIEL	PRESENTATION	DOSES (Mg) EN UNE FOIS minim.	moyenne	max.	JOUR MAXIM.
SÉRIE des DÉRIVÉS de la THIODIPHENYLAMINE								
Phénergan Lergigan Atosil	Specia May Baker	N-dimethylamine-isopropyl-thiodiphenylamine.	Promethazine	Dragées 25 mg.	12,5	25	50	150
Multergan	Specia	(Pheno-thiazinyl-10')-1-Propyl-2-N-trimethyl ammonium	Thiazinamium	Dragées 100 mg.	200	600	1.000	1.500
SÉRIE des DÉRIVÉS du PYRIDINDENE								
Théphorine	Roche	2-methyl-9-Phényl-2,3,4,9-tetrahydro-1-pyridindene.	Phenindamine	Dragées 25 mg.	25	50	100	125
SÉRIE des DÉRIVÉS de l'IMIDAZOLINE								
Antistine Histotab Ben-A-Hist	Cita Boots Bercart	N'-Phenyl-N'-benzylamino-methylimidazoline.	Phenazoline ou Antazoline (U.S.A G.B.)	Comprimés 100 mg.	50	100	200	600

T A B L E A U N° 2

TOXICITE AIGÜE DES ANTIHISTAMINIQUES PAR VOIE ORALE

DROGUE	ANIMAL	DL 50 en Mg/Kg.	Auteurs de Référence.
ANTISTINE	souris	150	Strauss
ANTERGAN	rat	300	Halpern
THENYLENE	souris	182	Hazel
	rat	450	Loew
	cobaye	250	Loew
	chat	150	Loew
Pyribenzene	souris	210	Graham
	rat	570	Bovet et Walkert
	chien	30	Reuse
BENADRYL	souris	250	Grukzit et Fisken
	rat	500	Grukzit et Fisken
THEPHORINE	souris	280	Reuse
	rat	280	Lehman
	lapin	500	Lehman
NEO - HETRAMINE	rat	245	Reinhard et Scudi
	cobaye	493	Reinhard et Scudi
HETRAMINE	souris	300	Mathieson
CHLOROTHEN	souris	390	Litchfield et Coll.
BROMOTHEN	souris	430	Litchfield et Coll.
	chien	120	Reuse
NEO-ANTERGAN	souris	325	Ercoli et Coll.
PHENERGAN	souris	1250	Communiqué par les Laboratoires SPECIA

-o-

ETUDE CLINIQUE DE L'INTOXICATION

Après le rappel des propriétés chimiques, pharmacodynamiques et toxiques des antihistaminiques de synthèse, nous allons envisager l'étude clinique des conséquences en pathologie humaine de cette toxicité.

D'emblée nous classerons les manifestations toxiques en 3 groupes :

1) Les empoisonnements par ingestion, accidentelle, volontaire, ou thérapeutique, de doses élevées de la drogue, réalisant chez l'homme les conditions de l'intoxication aigüe expérimentale.

2) Des cas d'intoxication dont la symptomatologie est analogue aux précédents, mais qui ont pour caractéristiques de survenir aux doses plus faibles et même thérapeutiques.

3) Les réactions secondaires qui dans de nombreux cas marquent dès les doses thérapeutiques l'action des antihistaminiques de synthèse sur le système nerveux.

LES EMPOISONNEMENTS

- HISTORIQUE :

L'apparition en thérapeutique des antihistaminiques de synthèse a été suivie d'assez près par la publication d'accidents d'empoisonnements dus à ces drogues.

Les premiers cas publiés l'ont été en France à propos de l'Antergan par DECOURT (1943), ANGLADE, HUFFSCHMIDT (1944). PIEDELIEVRE et DEROBERT (1945) rapportèrent le premier cas d'empoisonnement mortel par Antergan chez l'adulte, et COFFIN (1946) chez l'enfant. IEFILLIATRE dans sa thèse consacrée à ce sujet passe ces cas en revue mais cherche l'explication de la toxicité dans la direction anaphylactique ou "histaminoïde".

Puis c'est l'extension rapide de l'utilisation des antihistaminiques (en 1950 on en a vendu pour Un million de dollars aux U.S.A.) et les cas d'empoisonnement se pultiplièrent. C'est là une conséquence générale : l'apparition dans l'arsenal thérapeutique d'une drogue nouvelle tente toujours les candidats au suicide. D'autre part, la présence dans presque toutes les familles d'un tube d'antihistaminique fait des enfants des victimes toutes désignées de l'esprit d'exploration propre à leur âge.

Dès lors, les observations se multiplient surtout dans les pays anglo-saxons, et en 1951, WYNGARDEN et SEEVERS publiant la première étude d'ensemble valable sur ce sujet, peuvent tenir compte de 29 cas d'empoisonnement dont 11 mortels. D'autres études générales se sont depuis attachées à la question, notamment par ALBAHARY, DEROBERT, HALPERN. DABOUT a consacré sa thèse aux intoxications de l'enfant.

Nous relevons dans ce travail les données

de la littérature mondiale à ce jour, qui premettent de faire état de 86 cas dont 28 mortels.

Après avoir rapporté les observations les plus intéressantes relevées dans la littérature ,(et quelque peu résumées pour la commodité de la lecture) nous discuterons les faits cliniques et pronostiques et en proposerons la synthèse.

On a rassemblé toutes les observations d'intoxication parues dans la littérature dans des tableaux permettant la mise en évidence des données statistiques concernant l'âge des sujets, les spécialités en cause, les doses responsables de l'empoisonnement, les délais d'apparition et de disparition des troubles, ou de mort en cas d'issue fatale, et enfin les symptômes principaux.

Le tableau N° 3 résume les cas mortels

Le tableau N° 4 résume les cas qui ont guéri.

- OBSERVATIONS D'INTOXICATIONS AIGUES PAR LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHESE :

Cas N°1 (GABURRO)

Intoxication accidentelle par Néo-Antergan chez un enfant de 12 mois . Convulsions. Mort.

"Des parents laissent leur bébé d'un an, pesant 10,100 kg. jouer toute une matinée avec une boîte de Néo-Antergan et on démontrera plus tard que l'enfant a dû en ingérer 4 ou 5 dragées, soit 320 à 400 mg. (30 à 40 mg./kg. de poids corporel).

Vers midi l'enfant se révèle pâle, abattu, vomit ensuite deux ou trois fois. Puis se déclenchent les accès convulsifs.

A son hospitalisation vers 14 h., on reçoit un enfant dans le coma complet. De temps à autre se produisent des secousses toni-cloniques au niveau de la face et des membres. Peau sèche, muqueuses cyanosées, Respiration irrégulière et superficielle. Tachycardie, T.A. effondrée. Les bruits du coeur sont très sourds, on décèle de gros râles pulmonaires. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis, les pupilles en mydriase réagissent faiblement à la lumière.

Un lavage gastrique est pratiqué, tardif ; mais malgré les tentatives thérapeutiques (analeptiques, extraits surrénaux, perfusion veineuse de solutés glucosé et sal), le bébé reste dans un coma interrompu par des accès convulsifs généralisés et meurt 2 h. après son admission ".

"Autopsie : Congestion du foie, de la rate, des reins. dégénérescence myocardique. Oedème pulmonaire discret. Congestion méningo-encéphalique avec oedème cérébral.

A l'examen histologique :

- foie : graves lésions au niveau des sinusoïdes dont l'épithélium est soulevé . Nombreuses

cellules et leucocytes dans la lumière des capillaires. Les cellules de Kupffer et les endothéliums pariétaux sont gonflés.

Au niveau de la cellule hépatique, graves lésions de dégénérescende graisseuse.

Les espaces portes sont infiltrés de cellules rondes et au milieu du parenchyme on observe des amas de cellules lymphoïdes.

Lésions régressives des intimes vasculaires.

- Reins : oedème de tout le parenchyme.

Lésions dégénératives et nécrotiques au niveau de tubes contournés. Les cellules de ceux-ci sont presque toutes réduites à des mottes de substance basophile, seules quelques unes présentant les signes d'une grave souffrance sont encore reconnaissables.

L'épithélium tubulaire est détaché de la membrane basale donnant un aspect en mosaïque.

Les tubes collecteurs présentent au contraire des lésions beaucoup moins marquées, cytoplasme granuleux, mais noyaux bien conservés.

Glomérules également lèsés : prolifération de noyaux avec quelques zônes de nécrose, parois de la capsule de Bowman altèrées par places. Egalement ici graves lésions de l'endothélium vasculaire et amas de leucocytes dans la lumière.

- Myocarde : oedème, lésions vasculaires.

Fibres musculaires atteintes par des processus dégénératifs.

- Poumons : oedème et lésions vasculaires du même type.

- Encéphale : oedème important généralisé .

Ici aussi, on retrouve les dilatations capillaires, les lésions de l'endothélium vasculaire avec amas de granulocytes dans la lumière des vaisseaux et également dans la paroi vasculaire et à son voisinage. Les vaisseaux méningés sont congestifs.

- Les autres organes présentent aussi une légère congestion des petits vaisseaux avec quelques extravasations péricapillaires."

Cas n°2 (COFFIN)

Intoxication accidentelle par Antergan chez un enfant de 15 mois. Convulsions. Mort.

"Un garçon de 15 mois, pesant 11,500 kg. s'empare vers 18h.30 d'un tube d'Antergan-adultes, et ingère 15 comprimés soit une dose totale de 1,500 mg. (130 mg./kg de poids corporel).

Peu après, il est agité et inquiet, demandant avec insistance à sa mère qu'elle le prenne sur ses genoux.

A 19h.30, surviennent simultanément des troubles de l'équilibre à type ébrieux, et des vomissements aqueux dans lesquels on ne décèle aucun fragment de comprimé.

A 21h.30 apparaissent des convulsions et l'enfant tombe aussitôt dans le coma. Convulsions généralisées, subintrantes, avec morsure de la langue.

Après une courte rémission peu avant minuit, cet état de mal convulsif reprend, et la mort survient à minuit et demi, 6 h. après l'ingestion".

Cas n°3 (RIVES et Coll.)

Intoxication accidentelle par Thénylène chez un enfant de 16 mois. Convulsions, collapsus cardio-respiratoire. Mort.

"Une fillette de 16 mois pesant 10,900 kg. absorbe à 9h.30 100 mg. de Thénylène (soit 10 mg./kg. de poids corporel).

A 11h.30 elle vomit puis manifeste le désir de rester tranquille.

Suivent des secousses tétaniformes des extrémités, couronnées par une sévère convulsion clonique à 13 h.10 qui dure 2 à 3 minutes, et est suivie d'une courte période de conscience à laquelle succède une nouvelle convulsion clonique.

L'inhalation d'éther et d'oxygène contrôle les convulsions et l'enfant est hospitalisée. Elle est alors en bon état général, pouls 92, respiration 50 régulière. Les pupilles sont en large mydriase, il persiste des tressaillements musculaires de la face et des membres supérieurs.

On lui donne : hydrate de chloral 0,50 g. par voie rectale, et sérum glucosé I.V.

A 17 h. réapparaissent les soubresauts musculaires des membres supérieurs, avec poussée thermique à 40°5 tandis que la respiration devient plus rapide et plus laborieuse. On continue l'hydrate de chloral, la perfusion de solution glucosée. Un cathétérisme, l'enfant n'ayant pas uriné depuis le début, ramène 20cc. d'urine contenant albumine, hématies et cylindres. L'état de l'enfant ne cesse de s'aggraver, les soubresauts musculaires augmentent, le pouls varie de 90 à 100, la fièvre monte à 41°6.

A minuit, la respiration s'accélère, le pouls tombe brusquement à 50, la température est alors de 41°8 Et à 0h.40, arrêt de la respiration et du coeur, la mort est survenue environ 15 h. après l'ingestion ."

"Autopsie : oedème cérébral cortical
oedème pulmonaire et hémorragies intra-alvéolaires.
congestion du pancréas, du foie, de la rate,
lésions rénales : "upper nephron nephrosis", avec dégénérescence et fragmentation des cellules des tubes contournés proximaux.
Dilatation des espaces glomérulaires, comme résultant d'une obstruction des tubes contournés."

<u>Cas n°4</u> : (GILL-CAREY)

<u>Intoxication accidentelle par chlorcyclizine, chez un enfant de 16 mois . Convulsions. Guérison.</u>

"Un garçon de 16 mois dérobe et avale 18 comprimés de chlorcyclizine à 50 mg. soit une dose totale de 900 mg. L'ingestion a lieu vers midi .3/4 d'heure plus tard, l'enfant commence à paraître un peu absent et vomir.

Hospitalisé vers 14 h. il présente alors des convulsions généralisées, incessantes, avec cyanose.

Aussitôt est entrepris un lavage d'estomac et un traitement anticonvulsivant qui a associé :

paraldéhyde 0,25 cc. toutes les 10 minutes
puis 1 cc. toutes les heures

phénobarbital sodique 0,06 g. toutes les 20 minutes
puis toutes les heures.

en plus atropine 1/4 mg. et pénicilline à titre prophylactique.

L'état général s'améliore quelque peu vers 16 h. , la cyanose diminue, mais les convulsions persistèrent pendant 7 h.

Vers 20 h.30, les accès convulsifs cessent, et on arrête les anticonvulsivants.

Le lendemain, le bébé reste très somnolent, ataxique, sans signe de localisation à l'examen.

Les progrès de l'amélioration du niveau de la conscience sont très lents, et au 4ème jour on prescrit une amphétamine dextrogyre 2,5 mg. 2 fois par jour, avec semble-t-il une accélération du processus d'amélioration. 9 jours après l'intoxication l'enfant se tient assis, mais semble par moments assez absent.

On arrête tout traitement au 12ème jour, l'enfant semblant guéri. Vu un mois plus tard, il est normal en tous points."

Cas n°5 (DABOUT)

Intoxication accidentelle par Néo-Antergan chez un enfant de 18 mois. Convulsions. Guérison.

"Un garçon de 18 mois absorbe un nombre indéterminé de comprimés de Néo-Antergan à 0,08 g. Peu de temps après prostration importante avec hypotonie musculaire accusée, cyanose péribuccale.

Puis surviennent des crises convulsives.

Le médecin appelé fait une injection de gardénal (0,04 g.) et envoie à l'hôpital l'enfant qui vomit à deux reprises durant le trajet.

A l'arrivée, l'enfant est dans un coma profond, avec respiration stertoreuse et irrégulière cyanose. Les bruits du coeur sont assourdis, on décèle de gros râles disséminés dans les deux champs pulmonaires. Sur ce fond comateux se greffent des crises convulsives généralisées, répétées. Dans l'intervalle des crises, la nuque est souple, les réflexes achilléens et rotuliens abolis des deux côtés. Mydriase avec abolition du réflexe photomoteur. Le fond d'oeil est normal.

L'enfant urine spontanément (albuminurie 1,20 g./l.) . Un lavage gastrique pratique dès l'admission ne ramène aucun débris.

Pendant la nuit, les convulsions s'espacent et le lendemain le coma s'atténue, un profond sommeil lui succède.

Un électroencéphalogramme pratiqué le lendemain révèle un tracé altéré, présentant des signes d'instabilité de l'électrogenèse et de souffrance centrale bilatérale.

L'enfant reste somnolent les 4 jours suivants, indifférent à ce qui l'entoure.

La guérison est complète au 6ème jour."

Cas n°6 (REICHELDERFER et Coll.)

Intoxication accidentelle par Benadryl chez un enfant de 18 mois. Convulsions. Atteinte nerveuse centrale prolongée. Guérison;

"Une fille de 18 mois absorbe accidentellement à 10h.15 sept capsules de Benadryl à 50 mg., soit 350 mg.

Aussitôt transportée à l'hôpital elle devient irritable pendant le trajet.

Dès son arrivée à 10h.45 un lavage gastrique est pratiqué d'urgence, soit 30 minutes après l'ingestion.

45 minutes après l'ingestion, elle tombe dans le coma et déclenche des convulsions généralisées du type tonique-clonique, la température monte à39°5. Phénobarbital 0,12 g. I.M. reste sans effet.

Après 15 minutes de convulsions généralisées sévères, on installe une intubation endo-trachéale et pendant les 10 minutes suivantes on donne au bébé 50 mg. de Pentothal I.V. puis de nouveau 37 mg. de Pentothal avant que les convulsions, qui au total durèrent une heure, puissent être contrôlées.

Le bébé avait déjà alors présenté une apnée nécessitant une courte période de respiration active au ballon. Contre l'hyperthermie : balnéation tiède et 0,15 g. d'aspirine par voie rectale.

A ce moment (1 h.45 après l'ingestion) voici l'état de l'enfant : température 40°
pouls 180
respiration 60
T.A. 9/6

Elle est comateuse mais respire correctement par le tube trachéal. Les bruits du coeur sont bons, on perçoit quelques râles fins dans le champ pulmonaire gauche. Du point de vue neurologique : pas de réponse aux excitations douloureuses, mais les réflexes ostéo-tendineux sont conservés. Signe de Babinski bilatéral. Pupilles fixes en position indifférente.

Pendant les 3 heures suivantes, l'enfant est placé dans une atmosphère d'oxygène humidifié et on lui perfuse du pentothal par voie veineuse à petites doses pour contrôler les mouvements spasmodiques musculaires qui surviennent chaque fois qu'on dérange l'enfant.

Les tubes trachéal et gastrique sont ôtés après être restés en place 5 h.

24 h. après l'ingestion, le bébé est encore confus, n'essaye pas de s'asseoir ni de se déplacer mais prend sans difficulté le biberon. On note une paralysie flasque du membre supérieur gauche.

Après environ 48 h. , il devint évident que l'enfant présentait une cécité corticale. Fond d'oeil normal. Audition également lèsée. Elle répondait d'une manière enjouée aux excitations mais ne semblait pas

reconnaître la voix de ses parents. Hémogramme, bilans hépatique et rénal ne montrèrent aucune altération.

Elle ne prononça aucun mot pendant toute son hospitalisation et son âge mental, après une semaine, fut estimé à 6 mois.

3 semaines après l'ingestion, l'enfant pouvait vaguement suivre la lumière et se tenir avec une aide . Elle commençait à réagir aux différentes voix et à prononcer quelques syllabes.

2 mois plus tard, sa vision était normale, elle pouvait marcher et courir. 6 mois après elle prononçait de courtes phrases.

10 mois après l'empoisonnement, elle avait alors 28 mois, une évaluation psycho-motrice la notait à un niveau bas mais néanmoins normal et l'on estima que le développement de l'enfant compenserait rapidement les effets de l'intoxication.

Cas n°7 (SNYDERMAN)

Intoxication accidentelle par Thénylène chez un enfant de 20 mois. Convulsions. Guérison.

"Un garçon de 20 mois dérobe et avale 16 comprimés de Thénylène, soit 800 mg. L'ingestion a lieu vers 11h.30

A 12h.20, la mère trouve son fils étrangement somnolent, en découvre la cause et l'emmène à l'hôpital non sans lui avoir administré de l'huile de ricin.

L'enfant arrive à l'hôpital à 13 h.20 , dans le coma, cyanosé et en convulsions. Pupilles fixes et dilatées, nuque raide, tachycardie importante.

Un lavage gastrique est pratiqué aussitôt. Puis perfusion veineuse de solution glucosée, oxygène, phénobarbital sodique S.C. 0,032 g. puis encore 0,016 g. une heure plus tard. Sans action sur les convulsions qui persistent.

A 15 h.15 Hydrate de chloral 0,03 g. et bromure de sodium 0,65 g. par voie rectale.

Les convulsions, après avoir donc duré 3 h. décroissent en sévérité puis cessent, et la respiration se ralentit.

A 16 h.20 se manifeste quelque dépression respiratoire, caféine S.C.

A 22 h. l'enfant est conscient et appelle sa mère. Guérison totale rapide.".

Cas n°8 Observation de la Policlinique Ney communiquée par Madame AUBRY, que nous remercions vivement.

Intoxication accidentelle par Néo-Antergan chez un enfant de 21 mois. Séquelles neurologiques graves.

"Une fillette de 21 mois au développement psycho-moteur normal, absorbe accidentellement 6 à 10 dragées de Néo-Antergan à 0,08 g. (soit 480 à 800 mg.). Retrouvée à terre, elle présente un état de mal convulsif durant 6 heures, puis un coma de plusieurs jours.

Elle sort de son coma, mais manifeste des symptômes d'encéphalopathie : cris, gesticulation sans but, cécité corticale.

L'électroencéphalogramme qui a été pratiqué au 15ème jour de l'intoxication montrait d'importantes altérations.

Ultérieurement une lente amélioration se dessine : les tracés électriques sont meilleurs de semaine en semaine, la vision se rétablit lentement et l'enfant se remet peu à peu à marcher, tout en continuant à présenter des troubles psychiques persistants (cris, agitation, mouvements athétosiques).

Mais de graves séquelles nerveuses subsistent , et deux ans après l'intoxication, la fillette présente une agitation importante avec mouvements nerveux : mouvements brusques avec tendance à la propulsion, puis immobilisation figée durant quelques secondes.

Les accès se répètent toutes les deux heures en moyenne, l'enfant les sent venir et refuse alors de jouer ou de manger.

Elle a en outre quelques mouvements athétosiques, ne parle pas, n'entend que les sons graves, n'est pas propre. Et si elle semble reconnaître l'entourage très immédiat et joue quelque peu, les tests (Gesell) lui attribuent à 3 ans 1/2 un développement psychomoteur de 1 an 1/2.

Donc grave arriération, séquelle de cette encéphalopathie toxique."

Cas n°9 : (CARVANA et Coll.)

Intoxication accidentelle par Phénergan chez un enfant de 2 ans. Agitation, convulsions et délire hallucinatoire. Guérison.

"Un garçon de 2 ans absorbe vers 11 h.10 comprimés de Phénergan soit 250 mg. Deux heures plus tard, se manifestent les premiers signes d'agitation, et à 13 h.30 l'enfant est hospitalisé dans un état d'agitation intense : il pousse des cris , se débat sur la table d'examen, hyperesthésique et hostile. Les yeux sont injectés, le faciès vultueux . Coeur rapide mais rythme respiratoire normal.Pas d'anomalies à l'examen neurologique : les réflexes sont conservés, les paires crâniennes indemnes. Il n'y a pas de signes méningés, mais plutôt un état de défense.

Un lavage d'estomac est pratiqué aussitôt et ramène un liquide où on reconnaît les fragments des comprimés de Phénergan.

Traitement : tonicardiaques.

A 14 h.30, on trouve l'enfant couché en chien de fusil mais cette attitude n'était que transitoire, car quelques instants après, l'état d'agitation s'est aggravé, il roule dans son lit, crie, les troubles vaso-moteurs s'étendent à tout le corps. Le pouls est toujours rapide, la respiration normale.

On donne à l'enfant des boissons sucrées et on l'isole dans une chambre obscure loin du bruit et des parents dont l'état d'agitation était plus que justifié.

Une heure plus tard : convulsions intermittentes de type clonique, localisées au niveau des extrémités. Température 38° . La P.L. ramène un liquide clair, de composition normale, un léger mieux est apparu après la soustraction de L.C.R. Gardénal 0,04 g. S.C.

A 18 h.30 (7 h. après l'ingestion), l'enfant ne reconnaît plus ses parents, ne suit pas les objets des yeux. Pupilles dilatées, regard fixe. Il pousse des cris aigus, spontanés, comme s'il était en proie à des visions horrifiantes.

La position assise est devenue impossible par suite de l'ataxie, la tête est animée de petites oscillations et les extrémités de tremblements.

Globe vésical, l'urine ramenée par sondage est normale. Toujours aucun signe de localisation neurologique.

Durant la nuit, l'enfant reste agité, une deuxième injection de gardénal 0,04 g. n'amène aucune sédation et semble même aggraver le tableau clinique.

Dès le lendemain, les crises d'excitation deviennent de plus en plus espacées, et la guérison quoique lente a été définitive."

Cas n°40 (BROADFOOT)

Intoxication accidentelle par Anthisan chez une enfant de 2 ans. Convulsions. Mort.

"Des parents mettent au lit à 17h.30 leur fillette de 2 ans. Ils s'aperçoivent vers 19 h. que l'enfant a dérobé et absorbé des dragées d'Anthisan à 0,10 g. Il en manque onze (soit 1.100 mg.) l'ingestion a eu lieu entre 18 h. et 19h. L'enfant leur semble alors normale et on se contente d'un vomitif, qui n'agit pas.

Et, vers 20 h.15, l'enfant semble "bizarre" se plaint de constriction thoracique, et 10 minutes plus tard, se déclenchent les convulsions, soit environ 2 h. après l'ingestion.

Un médecin tente de contrôler les convulsions par phénobarbital (0,04 g. I.M.) puis par éther anesthésique; sans résultats.

Un lavage gastrique est alors pratiqué , bien tardivement.

Quand l'enfant est conduite à l'hôpital à 23 h.15, elle est en convulsions, inconsciente, cyanosée. Elle meurt 15 minutes après son admission, soit 5 h. après l'absorption du toxique.

Autopsie : état congestif du cerveau et des reins, oedème des poumons avec hémorragies pétéchiales.

Cas n°11 (DAVIS et HUNT)

Intoxication accidentelle par Benadryl chez un enfant de 2 ans. Convulsions. Mort.

Un garçon de 2 ans, pesant 11,200 kg. avale 19 comprimés de Benadryl à 0,025 g. soit 475 mg. (43 mg./kg de poids corporel).

Il est vu 20 à 30 minutes après, comateux et avec une respiration superficielle.

Le lavage gastrique aussitôt entrepris est interrompu par l'apparition de convulsions et de cyanose. On fait à l'enfant : caféine, phénobarbital sodique 0,13 g. en une heure, éther et chlorure d'éthyle en inhalation qui semblent contrôler temporairement les convulsions mais déclenchent une cyanose intense.

Après 2 h. température à 39°, tachycardie à 110-120.

Transporté alors à l'hôpital, l'enfant présente une respiration très superficielle, de la cyanose.

Inconscience totale, mouvements convulsifs cloniques des extrémités. Mydriase, lèvres sèches.

Traitement : tente à oxygène, solution glucosée à 5% S.C. Pentothal 100 mg.I.V. entraîne quelque relâchement musculaire, sans amélioration réelle de l'état de l'enfant.

Au cours de l'après midi, la température dépasse 40°, la respiration devint superficielle, le pouls irrégulier et l'enfant mourut environ 13 h. après l'ingestion du toxique.

Autopsie :

- hémorragies pétéchiales du thymus et du feuillet interne du péricarde.
- congestion pulmonaire avec oedème
- congestion passive du foie et des reins, surrénales normales.
- oedème cérébral généralisé avec congestion des veines pie-mériennes.

L'examen microscopique confirme ces résultats avec :

- quelques hémorragies périvasculaires dans le myocarde. Nombreuses hémorragies thymiques.
- parenchyme pulmonaire : stase vasculaire, larges zônes d'oedème et d'hémorragies alvéolaires. Amas de leucocytes dans les bronchioles.
- thyroïde, pancréas, foie : peu de choses.
- rate : nécrose aigüe des follicules de Malpighi et pulpe rouge congestive.
- cerveau : apparence spongieuse de la substance blanche corticale, avec vacuoles claires autour de nombreuses cellules gliales. Aspect semblable dans les noyaux gris centraux et les murs des ventricules. Autour des vaisseaux, diapèdèse d'hématies sans foyer d'hémorragie vrai.
- cervelet : pas de lésions.
- moelle : oedème périvasculaire important avec nécrose de la substance nerveuse avoisinante, aspect plus marqué qu'au cerveau lui-même.

Cas n°12 (JUDGE et DUMARS)

Intoxication accidentelle par Benadryl chez un enfant de 2 ans 1/2. Excitation du système nerveux central . Guérison.

"Quand une fille de 2 ans 1/2 se montre soudain irritable puis désorientée et marchant de façon maladroite et hésitante, ses parents découvrent la disparition de 10 capsules à 50 mg. de Benadryl, soit 500 mg. L'ingestion avait eu lieu environ une heure plus tôt.

Aussitôt hospitalisée, elle subit un lavage gastrique qui ramène une quantité importante de capsules et de médicament facilement identifiés dans le liquide.

Alors, environ 3 h. après l'ingestion, elle présente un état d'excitation extrême avec hallucinations, soubresauts musculaires, fréquents mouvements athétoïdes, tremblement intermittent. Désorientation totale.

Un examen neurologique complet, ne montre qu'une hyperréflexie généralisée symétrique et une importante mydriase. Par ailleurs tachycardie à 165, Température 37°, T.A. 7,5/5.

Traitement : oxygène, perfusion de solution glucosée, enveloppements froids. Phénobarbital sodique S.C. à doses répétées, remplacé au bout de 3h. par de petites doses répétées de Secobarbital sodique. Au total la fillette recevra en 6 h. 0,16 g. de phénobarbital et 0,10 g. de Secobarbital.

Environ 9 h. après l'intoxication, l'excitabilité générale semble s'apaiser quelque peu, bien que persistent les mouvements athétoïdes. Pas de changements des données d'examen. Peu de temps après, l'enfant s'endormait d'un sommeil agité qui dura 5 h.

14h. après l'ingestion, les signes de stimulation du système nerveux central s'apaisèrent avec encore de façon intermittente hallucinations et confusion. Petite poussée thermique à 38° pendant une demi-journée. 30 h. après l'ingestion l'enfant bavardait, apparemment normale physique et mentalement, et apyrétique".

Cas n°13 (OBERST)

Intoxication accidentelle par Dibistine chez une enfant de 3 ans. Crise spasmodiques toniques, collapsus cardio-respiratoire et mort.

Une fillette de 3 ans que sa mère laisse seule quelques instants dans une voiture en stationnement, en profite pour absorber environ 30 comprimés de Dibistine (spécialité associant 25 mg. de tripelennamine et 50 mg. d'antazoline par comprimé). L'intoxication a lieu vers 11 h.30 mais on n'en aura la notion que plusieurs heures plus tard.

Vers 13 h.30 l'enfant a un vomissement et déclenche une convulsion généralisée. Amenée chez un médecin, elle continue à présenter des mouvements athétoïdes des extrémités avec crises spasmodiques toniques, coma et mydriase. Survient brusquement un spasme laryngé avec apnée et cyanose. Résolution sous aspiration respiration artificielle, oxygène et adrénaline I.M.

Hospitalisée à 13 h.45, elle continue à présenter des crises spasmodiques généralisées toniques, ressemblant à une rigidité de décérébration, à laquelle s'associaient alterrativement de bizarres mouvements de fléau (flailingo) et des mouvements athétoïdes du tronc et des extrémités. De plus, mydriase, yeux errants. Dyspnée laryngée marquée, cyanose. Tachycardie à 120-160, T.A. 12/6. Examen général par ailleurs négatif.

Dans l'ignorance de l'étiologie, on ne fait pas de lavage gastrique, des examens de laboratoire sont demandés d'urgence et montre peu de choses en dehors d'une leucopénie sanguine, un LCR normal. Une radiographie au lit montre un oedème pulmonaire bilatéral diffus.

Un traitement symptomatique a été démarré aussitôt : oxygène en permanence, luminal sodique 0,16 g. I.M., perfusion glucosée et salée hypertonique. Les convulsions persistent une heure et demi et ne peuvent être contrôlées que par paraldéhyde rectale.

On poursuit la réhydratation, pénicilline-streptomycine, extrait cortico-surrénal, acide ascorbique.

3 heures après l'admission, clocher thermique à 40°, pouls 116, respiration 42.

Dans la soirée, les parents ont découvert la disparition des comprimés de Dibistine et l'étiologie est éclaircie : dose totale ingèrée 750 mg. de tripelennamine et 1.500 mg. d'antazoline.

Vers 20 h. assourdissement des bruits du coeur, et effondrement tensionnel. Traitement par hautes doses d'extrait cortico-surrénal. La tension se stabilise à 8/5 , chute thermique à 37°8.

La paraldéhyde fut stoppée à 21 h.30.

Nuit calme, sans traitement.

Le matin suivant, apparition clinique de signes d'oedème pulmonaire. Légère rétention urinaire. Vers midi de ce même jour, soit 24 h. après l'ingestion, l'enfant se raidit soudain, eut une crise généralisée de type tonique, arrêt de la respiration, puis arrêt du coeur. Ni respiration active, ni stimulants ne purent la ramener à la vie.

Autopsie : oedème pulmonaire et cérébral modéré.

Cas n°14 (SAINT MARTIN)

Intoxication accidentelle par Dramamine chez un enfant de 4 ans 1/2. Excitation du système nerveux central. Guérison.

Un enfant de 4 ans 1/2 se montre , environ une heure et demie après son réveil, tremblant et irrationnel.

Hospitalisé , on note un faciès vultueux, des pupilles dilatées, de violents tremblements et une forte agitation dans le comportement. La température est de 37°9, le pouls à 120, la respiration à 26, la T.A. 12/8.
Les pupilles larges de 5 mm. réagissent bien à la lumière, le fond d'oeil est rendu impossible par le mouvement incessant des globes oculaires. Langue et muqueuse buccale sont sèches.

L'examen général ne révèle pas de signes anormaux. L'examen neurologique permet de relever de l'agitation, l'enfant est facilement distrait. Présentant des hallucinations visuelles et auditives, il parlait sans arrêt. Démarche tréuchante. Hyperréflectivité ostéo-tendineuse. Pas d'autres signes nerveux.

Le diagnostic de départ fut celui d'une intoxication atropinique. Ce n'est que plusieurs heures plus tard que les parents s'aperçurent de la disparition de 15 comprimés de Dramamine. L'étiologie étant ainsi éclaircie, et l'intoxication chiffrée à 750 mg., on s'abstint de toute tentative thérapeutique.

12 h. après l'ingestion, l'enfant était lucide, et normal. Hémogrammes répétés, bilans hépatique et rénal ne montrèrent aucune altération ."

Cas n°15 (BUNCE et HUNTLEY)

Intoxication thérapeutique par Pyribenzamine chez un enfant de 6 ans. Somnolence prolongée. Guérison.

"Une fillette de 6 ans, affligée d'une affection fébrile étiquetée "grippe", reçoit par suite d'un malentendu 50 mg. de pyribenzamine toutes les 3 heures. Après 12 h. de ce traitement soit 200 mg., elle devient très somnolente ce qui n'arrête pas l'absorption du médicament.

Ce n'est qu'après 24 h. et 400 mg. de pyribenzamine que l'enfant est hospitalisée.

Elle est alors à demi-consciente, assise calmement, fixant devant elle un regard vague. On peut facilement la tirer de sa somnolence, mais il lui est impossible de se tenir debout. L'examen général et l'examen neurologique y compris un fond d'oeil sont entièrement négatifs.

Pendant 3 jours, elle restera ainsi très somnolente, dormant presque sans arrêt, mais remuant constamment dans son sommeil. On se contente de la réhydrater avec la solution glucosée à 5% par voie veineuse.

Le 4ème jour, elle commence à avoir des périodes de plus en plus franches de lucidité partielle, et elle s'alimente. Le 5ème jour, elle est normale et quitte l'hôpital.

Cas n°16 (DABOUT)

Intoxication accidentelle par Phénergan chez un enfant de 6 ans. Délire. Guérison.

Il s'agit d'un enfant de 6 ans qui au début de l'après midi accuse une grande fatigue, ne tient plus sur ses jambes. Et rapidement vers 15 h. tombe dans le coma. Il est admis à l'hôpital à 16 h. :

l'enfant délire, prononce des mots incohérents, ne reconnaît personne. Il est animé de mouvements désordonnés. Faciès vultueux, mydriase bilatérale, rétention d'urine avec globe vésical.

Malgré les difficultés de l'examen dues à l'agitation, on ne trouve aucun signe neurologique. Le L.C.R. est normal.

Traitement : gardénal sodique 0,10 g. en 2 fois.

Dans la nuit, l'enfant reprend conscience et le lendemain matin il présente un comportement sensiblement normal. Il est certes abattu, mais la mydriase a disparu, il urine spontanément, et interrogé il finit par avouer avoir absorbé 6 dragées de Phénergan à 0,025 g. soit 150 mg.

Un E.E.G. pratiqué au 3ème jour de l'intoxication montrait encore un tracé de souffrance cérébrale diffuse, prédominant légèrement au niveau de l'hémisphère droit , sans signes électriques de comitialité.

Un E.E.G. de contrôle 3 mois plus tard est tout à fait normal.

Cas n°17 (BORMAN)

Intoxication par Benadryl chez un adulte. Troubles mentaux.

Une religieuse de 18 ans, asthmatique, se sent tellement soulagée par deux capsules de 50 mg. de Benadryl qu'elle décide de son propre chef d'en prendre davantage. Et de fait elle absorbe 40 capsules en 3 jours (soit 2.000 mg.) Elle présente dès le début une somnolence diurne marquée associée à de l'agitation nocturne, se livre à des actes irrationnels (et entre autres continue allègrement à absorber des capsules à cadence accélérée).

Examinée au 3ème jour, elle se révèle somnolente, confuse et désorientée, sans modifications physiques.

Le traitement s'est borné à la suppression du toxique et à quelques tasses de café fort.

Etat normal en 48 h.

Cas n°18 (POLLET, GAULTIER et Coll.)

Intoxication volontaire par Phénergan chez un adulte. Agitation et délire. Guérison.

- Une jeune femme de 19 ans, est admise en garde à 23 h, dans un état d'agitation et de confusion mentale qui fait conclure à la légère à un excès alcoolique.

- Le lendemain matin, on se trouve en présence d'un coma vigil : abolition de la conscience, agitation permanente avec carphologie et paroles inintelligibles.

A l'examen, réaction de défense diffuse, hyperréflexie tendineuse. Faciès vultueux, mydriase pupillaire, langue sèche. Tachycardie à 130, T.A. 13/8, respiration régulière, température 36°8. Une rétention urinaire nécessite un cathétherisme.

Les urines sont normales, donnent lieu à

une réaction de Vitali positive . L.C.R. normal ainsi que glycémie et azotémie. Leucocytose à 18,000 avec 91% polynucléaires. E.C.G. : tachycardie sinusale

Le diagnostic est provisoirement celui d'une intoxication atropinique et le traitement se borne à réhydrater la malade.

- A 13 h. état identique.

- Vers 17 h. l'agitation s'exagère avec réactions agressives et bouffées de délire érotique.

- Le lendemain (2ème jour) clocher fébrile à 38° . La malade est tout à fait consciente, plus calme bien qu'encore irritable.

Elle précise alors les conditions de sa tentative de suicide : absorption à 17h.30 du contenu de 3 tubes de Phénergan soit 1.500 mg. (30 mg./kg. de poids corporel). Nausées une demie-heure après l'ingestion, et 3 h. environ après impression d'ivresse avec hallucinations visuelles et auditives. On n'a aucun renseignement sur les deux heures précèdant la découverte de la malade sur la voie publique et son admission.

- Le 3ème jour, la fièvre persiste à 38° , état psychique normal, émission spontanée d'urine contenant 100 mg/l. de Prométhazine.

- Le 4ème jour, guérison complète. Bilans hépatique et rénal normaux. On retrouvera des traces du toxique dans l'urine jusqu'au 6ème jour.

Cas n°19 (FOURNIER et JAQUENOUD)

Intoxication volontaire par Phénergan chez un adulte . Coma traité par cardiazol. Guérison.

- Un jeune homme de 20 ans, 75 kg. absorbe dans un but de suicide une quantité importante quoique non précisée de Phénergan.

8 h. plus tard, il est hospitalisé dans le

coma , avec abolition des réflexes, relâchement musculaire complet, respiration calme et égale.

Pouls 80, T.A. 14/8 .

L'originalité du traitement a été ici dans l'emploi des propriétés convulsivantes du pentamethylènetétrazol (Cardiazol) : installation d'une perfusion de sérum salé. On injecte dans la tubulure 3 cc. de cardiazol à 10% . Sans résultats.

Après une minute, 2 cc. supplémentaires amènent une ébauche de mouvements, la respiration s'amplifie, le sujet pousse un gémissement.

Trois minutes après, le coma s'approfondissant , 3 cc. sont de nouveau injectés : une minute plus tard, le malade prend une grande inspiration, s'agite, s'assoit sur son lit, prononce un nom puis éclate en sanglots.

Peu après les membres supérieurs sont agités de deux soubresauts évoquant le début d'une crise convulsive, puis se relâchent. Le malade répond alors péniblement aux questions.

Un peu de confusion pendant encore 30 minutes. Suites simples.

Cas n°20 (WALDMAN et PELNER)

Intoxication thérapeutique par Trimeton chez un adulte . Ataxie et délire hallucinatoire. Guérison.

- Une jeune femme de 23 ans, absorbe par une erreur de posologie 1.500 mg. de Trimeton en 60 h.

- Le matin suivant, elle éprouve des vertiges, troubles de la vision, sècheresse de la bouche. De plus : démarche ataxique, incoordination musculaire, tremblement. Les pupilles sont en mydriase, la peau chaude et sèche, le visage vultueux.

Tachycardie, température 37°8.

L'après-midi se révèle une grande excitabilité, des hallucinations surtout visuelles et loquacité.

Une désorientation totale durera plusieurs heures.

En raison de la ressemblance des symptômes avec l'intoxication atropinique on décide un traitement par néostigmine : 0,005 g. S.C. puis 0,015 g. per os toutes les 4 h. En plus bromures et gardénal, réhydratation.

- Le lendemain, elle va bien, mais déclenche le surlendemain une dépression secondaire durant une journée avec réticence, hostilité. Guérison totale le 3ème jour.

Cas n°21 (HAMON et Coll.)

Intoxication volontaire par Phénergan chez un adulte . Coma avec myoclonies, puis état confusionnel Guerison.

- Une femme de 35 ans, est trouvée sans connaissance dans une chambre d'hôtel, 3 tubes de Phénergan vides sur sa table de chevet.

Hospitalisée à 11 h., elle est dans le coma mais ce qui frappe ce sont les contractures myocloniques répétées, intéressant notamment les muscles du cou, les membres supérieurs de façon symétrique, moins fréquents aux membres inférieurs où ils intéressent surtout la partie supérieure des cuisses et les muscles pelvi-trochantériens.

Respiration régulière. Mydriase. Réflexes ostéo-tendineux vifs.

Rétention d'urine avec gros globe vésical et miction par regorgement. Le cathétérisme ramène 800 cc. d'urine rosée.

Le reste de l'examen est normal, en particulier pouls à 80, T.A. 13,5/9 température 37°8. Toutes les manoeuvres d'exploration déclenchent un redoublement des mouvements cloniques.

Lavage d'estomac . Traitement : coramine et soluté glucosé en perfusion veineuse.

- Le tableau clinique persiste ainsi environ 5 h.

A 17 h. les mouvements cloniques sont nettement diminués. La malade sort progressivement de son

coma et présente un état confusionnel sans agitation. La nuit est calme.

- Le lendemain, elle a retrouvé toute sa conscience et précise avoir absorbé 60 comprimés de Phénergan à 0,025 g. (soit au total 1.500 mg.) 12 h. avant son hospitalisation. L'ingestion a rapidement provoqué céphalées et vertiges, puis perte de connaissance complète.

- Les jours suivants, quelques signes d'atteinte rénale : chute de la diurèse, albuminurie, hématurie microscopique. Pas de séquelles.

Cas n°22 (TOWERS et GIUFFRA)

Intoxication thérapeutique par pyribenzamine chez un adulte. Collapsus respiratoire, confusion mentale. Guérison.

- Une femme de 39 ans aux antécédents névropathiques chargés (fréquents épisodes d'angoisse et de dyspnée asthmatiforme, alternative de dépression et d'excitation) se voit prescrire un jour de la Pyribenzamine.

De son propre chef, elle augmente considèrablement la dose prescrite et absorbe dans les 48 h. qui précède l'admission 1.350 mg. de la drogue.

- Elle vient alors consulter pour dyspnée, et au moment même de l'examen médical, déclenche une contracture tonique. La respiration cesse, elle devient très cyanotique et les bruits du coeur se font inaudibles. Après 2 minutes de réanimation, la respiration reprend. La malade reste inconsciente. Le pouls est alors à 130, les pupilles en mydriase, les réflexes ostéo-tendineux abolis. Ceci dure 4 à 5 h.

- Puis ce tableau fait place à un état d'excitation avec importante désorientation, exacerbé en crises intermittentes d'agitation intense. Les réflexes réapparus sont exagèrés. Traitement : amytal sodique I.M.

- 12 h. après le début, elle est encore stuporeuse, désorientée, agitée par moments. Répondant aux questions mais vite épuisée. L'examen reste négatif.

- 24 h. après, elle est à peu près raisonnable, fatiguée, ne se souvenant pas des évènements des 3 jours précédents.

36 h. après elle va tout à fait bien, mais cette amnèsie localisée va dès lors persister.

Cas n°23 Observation du Service du Professeur BENARD (Hôtel-Die communiquée par QUICHAUD que nous remercions vivement.

Intoxication volontaire par Phénergan chez un adulte. Agitation psycho-motrice. Guérison.

- Un homme de 52 ans, est hospitalisé 2 à 3 h. après avoir absorbé dans un but de suicide le contenu de 4 tubes de Phénergan (soit 2.000 mg.)

Traitement d'urgence : lavage d'estomac à l'eau bicarbonatée. Coramine solucamphre; Oxygène.

- Rapidement le coma fait place à un état d'agitation psycho-motrice donnant un tableau ébrieux . Avec obnubilation et troubles profonds du jugement, propos illogiques. Idéation ralentie, impossibilité de fixation et troubles de la mémoire .

Examen : faciès vultueux, pupilles en mydriase, réflexes ostéo-tendineux vifs. Examen général et examen neurologique par ailleurs négatifs. Pouls 80, respiration régulière, T.A. 12/6 , température 36°6;

Traitement : gardénal 0,10 g. x 2

- Cet état d'agitation et d'obnubilation se dissipe progressivement et en l'espace de 36 h. le malade est entièrement normal.

TABLEAU N° 3

INTOXICATIONS AIGÜES PAR LES ANTIHISTAMINIQUES

CAS MORTELS

AUTEURS	AGE	SEXE	POIDS en Kg	MÉDICAMENT	DOSES Totale en Mg.	DOSES Mg/Kg	TEMPS entre ingestion et début	TEMPS entre ingestion et mort	EFFETS PRINCIPAUX
Wyngaarden et Seevers	6 mois			Benadryl			1 h.	2 h.	Convulsions
Saburro	12 "	M	10	Neo-Antergan	320-400	30-40			Coma avec convulsions
Prain	13 "	F		Antihisan	200		10'	8 h.	Coma avec soubresauts musculaires, cyanose.
N... (Brit. Med. J.)	14 "	M		Antihisan	300		2 h. 30	10 h.	Convulsions
Navarette	14 "	F		Neo-Antergan			2 h.	18 h.	Convulsions, fièvre, coma.
N... (Brit. Med. J.)	15 "	F		Antihisan	600				Convulsions
Coffin	15 "	M	11,5	Antergan	1.500	130	1 h	6 h	Convulsions, coma
Rives et Coll.	16 "	F	10,5	Thénylene	100	10	2 h.	15 h.	Vomissements, convulsions, fièvre, puis collapsus cardio-respiratoire.
Slade	16 "	F		Antihisan	600			< 1 h 30	Convulsions
Miller et Pedley	16 "	F		Antihisan	< 600		2 h 30	3 h.	convulsions et coma.
Moy	18 "			Antallergan	800		2 h.	4 h. 30	Cyanose, convulsions
Bastero Beguiristain	20 "	M		Néo-Antergan	2.500-3.000				Cyanose, vomissements sanglants, convulsions.
Tobias	21 "			Antihisan	600	30	2 h.	2 h. 45	Convulsions, coma.
Wyngaarden et Seevers	22 "	M		Dramamine	700		2 h.	4 h. 30	Convulsions coma.
Lowe et Lyon	22 "			Antergan	1.000			6 h.	

AUTEURS	AGE	SEXE	POIDS en kg.	MÉDICAMENT	DOSES Totale en mg.	DOSES Mg/kg	TEMPS entre ingestion et début	TEMPS entre ingestion et mort.	EFFETS PRINCIPAUX
Deichman	24 m.			Neo-Antergan	1.300	100		45'	
Wyngaarden et Seevers	24 "	F		Antihisan	1.400			4 h.	Convulsions
Törnqvist	24 "	M		Desentol	150				Convulsions
Davis et Hunt	24 "	M	11,2	Benadryl	475	43	30'	13 h.	Coma avec convulsions, fièvre, cyanose.
Broadfoot	24 "	F		Antihisan	1.100		2 h.	5 h.	Convulsions, coma.
Aaron	31 "	M		Benadryl			2 h.	4 h.30	Cyanose, convulsions
Oberst	3 ans	F		Dibistine = (Tripelennamine + Antazoline)	750 1.500		2 h.	24 h.	Crises spasmodiques toniques. Collapsus cardio-respiratoire
Wyngaarden et Seevers	Adolescent	F		Benadryl	1.500				Effets dépresseurs.
O'Dea et Liss	19 ans	F		Dormin	750			1 h.30	Convulsions, cyanose.
Piedelievre Dezobert et Coll.	30 ans	F		Antergan	5.000			1 h.	Coma
Dezobert et Le Breton	adulte	F		Neo-Antergan	4.000			< 4 h.	Tremblements, coma
Dezobert et Le Breton	adulte	F		Neo-Antergan	4.000			< 4 h.	Tremblements, coma
Wyngaarden et Seevers	47 ans	F		Benadryl	200				Effets dépresseurs

TABLEAU N° 4

INTOXICATIONS AIGÜES PAR LES ANTIHISTAMINIQUES

CAS NON MORTELS

IV a.

AUTEURS	AGE	SEXE	POIDS	MÉDICAMENT	DOSES Totale en mg.	DOSES Mg/kg.	TEMPS entre ingestion et début	TEMPS entre ingestion et guérison	EFFETS PRINCIPAUX
Hezlitz et Lindberg	11 mois	M		Desentrol (diphenhydramine)	150				Convulsions
Bock	14 "	F	10	Pyribenzamine	250-400	25-40	1 h.	24 h.	Ataxie, Obnubilations
Gill-Carey	16 "	M		Chlorcyclizine	900		45'	10 jours	Cyanose, convulsions pendant 7 h, puis somnolence et ataxie pendant plus d'une semaine.
L'Hirondel	17 "	M		Antistine	50-100		30'	1 h.	Ataxie, somnolence.
Reichelderfer et Coll.	18 "	F		Benadryl	350		30'	2 mois	Convulsions pendant 1 h. Fièvre, coma avec mouvements spasmodiques. Atteinte nerveuse centrale prolongée.
Chitwood et Moore	18 "	F		Benadryl	200-300			24 h.	Mouvements spasmodiques, somnolence.
Starr et Rankin	18 "			Benadryl	150-250	20	30'	24 h.	Convulsions
Dabout	18 "	M		Néo-Antergan.				6 jours	Convulsions pendant quelques h. Coma pendant 12 h. Puis somnolence.
Snyderman	20 "	M	11	Thenylene	800	72	30'	12 h.	Cyanose, convulsions pendant 3 h. puis somnolence
Aubry	21 "	F		Neo-Antergan	500-800				Etat de mal convulsif pendant 6 h. Séquelles neurologiques graves.
Judge et Dumars	24 "	F		Pyribenzamine	100			6 jours	Ataxie, somnolence
Cazuana et Coll.	24 "	M		Phénergan	250		2 h.	24 h.	Agitation, puis convulsions pendant quelques h. Suivies d'un délire hallucinatoire avec ataxie.

AUTEURS	AGE	SEXE	POIDS en Kg.	MÉDICAMENT	DOSES Totale en Mg.	DOSES Mg/Kg.	TEMPS entre ingestion et début	TEMPS entre ingestion et guérison	EFFETS PRINCIPA
Logan	24 mois	M		Benadryl	50				Excitation du S Hallucinations
L'Hirondel	24 "	F	11,1	Antistine	100-200	9-18	1 h.	6 h.	Ataxie
Wyngaarden et Seevers	30 "	F		Benadryl	850		1 h.30	24 h	Convulsions
Judge et Dumars	30 "	F		Benadryl	500		1 h.	30 h.	Excitation du S Hallucinations Mouvements spo- modiques
Navarette	30 "	F		Neo-Antier-gan			3 h.	10 h.	Convulsions, fièvre puis coma avec agitation pendant
Wyngaarden et Seevers	32 "			Benadryl	450			24 h.	Excitation du S
Navarette	33 "	F		Pyribenza-mine	200 en 4 h.		15'	24 h.	Excitation du S Hallucinations, cyanose, fièvre
Navarette	3 ans	M		Benadryl	200		rapide	24 h.	Délire hallucina toire. Fièvre. Puis somnolence
Cicvarek	3 "			Antihistaminique S.P.O.F.A. (Diphenhy-dramine)		21-31	1/2 h.	12 h	Convulsions
Overton	3 "			Antistine	300			rapide	Convulsions
Duerfeldt	3 "	F	15	Benadryl	700-800	46-53		5 jours	Convulsions, puis ataxie pendant 4 jours
Weil	3 1/2 "	M	16	Benadryl	100 mg/kg. 200 cc 3e jour		2 h.	16 h.	Mouvements épileptiformes.
Waldman et Pelner	4 "	M	18	Trimeton	175	10		18 h.	Délire
Saint-Martin	4 1/2 "	M		Dramamine	750		1 h.30	12 h	Excitation du SNC agitation mouvements; hallucinations

AUTEURS	AGE	SEXE	POIDS	MÉDICAMENT	DOSES Totale en Mg.	DOSES mg/Kg	TEMPS entre ingestion et début	TEMPS entre ingestion et guérison	EFFETS PRINCIPAUX
Dabouz	6 ans	M		Phénergan	250			24 h.	Délire
Richet	6 ans	M		Phénergan	25			12 h.	Ataxie, somnolence
Bunce et Huntley	6 ans	F		Pyribenzamine	400 en 24 h			4 jours	Somnolence dès 200 mg. Léthargie, Ataxie, Obnubilation.
Anglade	enfant	M	24	Antergan	1.000			12 h	Agitation, hallucinations
Guiller	15 ans	F		Phénergan	250			6 h.	Coma avec agitation.
Yapeltzer et Rockwell	18 ans	M		Trimeton	200			rapide	Psychose à type schizoïde
Borman	18 ans	F	obèse	Benadryl	2.000 en 24 h.			48 h.	Troubles du jugement.
Pollet Gauthier et Coll.	19 ans	F	50	Phénergan	1.500	30	30'	36 h.	Coma avec agitation, puis délire
Fouznier et Jacquenoud	20 ans	M	75	Phénergan	importante			9 h.	Coma calme
Slater et Francis	20 ans	M		Bénadryl	50		2 h.	4 h.	Désorientation
Wyngaarden et Seevers	21 ans	F		Dramamine	1.200			3 h	Léthargie
Whiting	21 ans	F		Dramamine + Hydrillin + Aspirine	2.200 80 comprimés 50 comprimés (?)				Excitation du SNC Hyperpnée
Steinberg	22 ans	F		Bénadryl	350			24 h.	Hystérie
Wolfman et Steiner	23 ans	F	65	Trimeton	1.500 en 60 h.			24 h	Ataxie et délire hallucinatoire.
Geiger et [illegible]	26 ans	F		Benadryl	350 en 48 h.			3 h.	Désorientation, excitation.
K[illegible]n	28 ans	F		Pyribenzamine	300				Evanouissements répétés. Prostration

AUTEURS	AGE	SEXE	POIDS en Kg.	MÉDICAMENT	DOSES Totale en Mg.	DOSES Mg/Kg.	TEMPS entre ingestion et début	TEMPS entre ingestion et guérison	EFFETS PRINCIPAUX
Sachs	28 ans	M		Benadryl	1.500 en 60 h.			24 h.	Somnolence, hallucinations, tremblements.
Huffschmitt	28 ans	F		Artergan	4.000		rapide		Convulsions
Waldsott et Young	adulte	F		Neo-Hetramine	150 en 8 h.		20'	rapide	Syncope, cyanose, mouvements épileptiformes.
Waldsott et Young	adulte	M		Tous les antihistaminiques.	50		30'	2 h.	Somnolence, mouvements épileptiformes.
Wyngaarden et Seevers	adulte	M		Benadryl	2.500		12'	9 jours	Coma, épilepsie pendant 42 h, puis névrite toxique persistante.
Wyngaarden et Seevers	adulte	F		Histadyl	1.000				Convulsions
Lott	adulte			Pyribenzamine	200		rapide		Délire aigu.
Wyngaarden et Seevers	adulte			Chlor-Trimeton	400				Peu d'effets importants
Hamon et coll.	35 ans	F		Phénergan	1.500		rapide	24 h.	Coma avec myoclonies, puis état confusionnel.
Towers et Giuffra	39 ans	F		Pyribenzamine	1.350 en 48 h.				Confusion mentale. Collapsus cardio-respirat.
Bryant	40 ans	F	63,5	Methapyrilene	800 en 12 h	14			Convulsions
Torlais	42 ans	F		Phénergan	375		45'	10 h.	Excitation du SNC vertiges, euphorie, insomnie.
Quichaud	52 ans	M		Phénergan	2.000			36 h.	Coma vigil, puis agitation psychomotrice.
Wyngaarden et Seevers	72 ans	M	65,8	Bénadryl	2.500	38		12 h.	Coma
Overton	76 ans	M		Antistine	100		1 h		Désorientation
Overton	80 ans	M		Antistine	400		rapide	1 h ½	Syncope Parésie transitoire.

Avant de proposer la synthèse des schémas cliniques de l'empoisonnement par antihistaminiques de synthèse, il convient d'analyser les données de la littérature en fonction d'un certain nombre de facteurs et notamment :

l'âge du sujet
les doses à l'origine de l'intoxication
le médicament responsable
les signes de l'intoxication.

1./ LE FACTEUR ÂGE

A/ L'enfant :

Deux notions essentielles : la fréquence et la gravité des empoisonnements chez l'enfant.

- Fréquence des empoisonnements chez l'enfant :

Ce sont essentiellement les enfants qui sont les victimes de l'empoisonnement.

Les circonstances sont stéréotypées : tube ou flacon d'une drogue utilisée par les parents, et qui, soit par négligence , soit par ignorance du danger, sont laissés à la portée des enfants. Ceux-ci, perpétuellement en quête de découvertes s'en emparent, et, comme les sensations orales jouent un grand rôle dans l'exploration du monde extérieur de la première enfance (et aussi le conditionnement agréable des dragées, à l'enrobage sucré et aux couleurs vives, ils l'absorbent.

Ceci explique le pourcentage élevé d'accidents frappant les jeunes enfants entre le moment où ils commencent à marcher et le moment où leur curiosité immédiate vis-à-vis des objets est quelque peu apaisée.

STANAGE et RENSKE, analysant les statistiques d'empoisonnements d'Hôpitaux pédiatriques, trouvent 80% des cas chez des enfants entre 1 et 3 ans.

Sur les 86 cas d'empoisonnements par antihistaminiques que nous avons relevés, 52 intéressent des enfants. Et sur ces 52 cas, 43 sont survenus chez des enfants entre 1 et 3 ans, confirmant dans ce cas le pourcentage général donné par STANAGE et RENSKE quant aux risques de cet âge.

- Gravité de l'empoisonnement chez l'enfant :

En dehors de la notion de fréquence, intervient la notion déjà relevée par WYNGAARDEN et SEEVERS de la gravité particulière de l'empoisonnement par antihistaminiques chez les enfants en bas âge.

Sur les 22 empoisonnements mortels intéressant des enfants, 20 ont frappé des enfants au-dessous de 2 ans, tandis que sur les 30 enfants qui ont survécu on ne relève que 14 bébés de moins de 2 ans, contre 16 enfants plus âgés.

Cette gravité particulière au premier âge peut être due à plusieurs facteurs :

- dose relativement plus grande que chez l'adulte, en raison du faible poids de l'enfant : avec un nombre peu important de comprimés les doses léthales sont plus facilement atteintes.

  Par exemple, si on estime avec HALPERN que pour les composés type Néo-Antergan, la dose léthale pour l'homme est 70 mg./kg, (et en fait des empoisonnements mortels ont eu lieu pour des doses moitié moindres) on peut évaluer à environ 10 comprimés de Néo-Antergan (à 0,08 g.) la dose sûrement mortelle pour un enfant pesant 15 kg.

- susceptibilité particulière de l'enfant vis-à-vis des antihistaminiques de synthèse :

  On connaît la fragilité du système nerveux central chez l'enfant. Et ici, c'est chez l'enfant qu'on voit surtout les tableaux très graves : les convulsions sont la règle, l'atteinte nerveuse est profonde et fréquemment prolongée avec ataxie, léthargie, désorientation, persistant plusieurs jours (voir tableau n°4 avec parfois même atteintes nerveuses en

foyer telles que surdité, cécité corticale (AUBRY cas n°8, REICHELDERFER cas n°6) régression psycho-motrice. Et ceci alors qu'expérimentalement on sait que même aux doses toxiques, il n'y a pas de stockage des antihistaminiques qui sont très rapidement dégradés et éliminés.

Des intoxications mortelles sont survenues chez l'enfant pour des doses très inférieures à la dose théoriquement léthale. Rappelons-en quelques unes :

Avec mépyramine : 12 mois, 300-400 mg. (GABURRO)
13 mois, 200 mg. (PRAIN)
14 mois, 300 mg. (N...)
21 mois, 600 mg. (TOBIAS)

Avec Methapyrilene 16 mois, 100 mg. (RIVES)

Avec Diphenhydramine :
24 mois, 150 mg. (TORNQVIST)
24 mois, 475 mg. (DAVIS et HUNT)

Dès la dose de 10 mg./kg. de poids, les convulsions signent l'importance de la toxicité des antihistaminiques chez l'enfant (voir tableaux n°3 et 4).

On en retire l'impression que les antihistaminiques de synthèse sont particulièrement toxiques chez le nourrisson chez lequel il semble que la mort puisse même survenir pour des doses peu éloignées des doses thérapeutiques. 10 à 15 mg./kg peuvent être mortels au-dessous d'un an et demi. Et cela représente un ou deux comprimés (RIVES cas n°3, PRAIN) .

Il n'est pas impossible qu'à égalité de toutes les conditions, l'orientation constitutionnelle neuro-végétative, l'état particulier du système nerveux central chez l'enfant, constituent autant de facteurs non négligeables dans la détermination de cette hypersensibilité.

- Les symptômes de l'empoisonnement chez l'enfant n'ont par ailleurs rien de particulier en dehors, répétons-le, de la gravité des symptômes qui fait que la mort est toujours à craindre, que les convulsions graves et prolongées sont la règle, que la phase post-convulsive d'ataxie, de somnolence, de désorientation est fréquemment prolongée plusieurs jours ou même plusieurs semaines.

- La mort chez l'enfant est survenue dans la majorité des cas par arrêt respiratoire au cours d'une convulsion. Dans quelques cas (PRAIN, RIVES cas n°3, MILLER et PEDLEY) la mort suit l'arrêt respiratoire dans une phase comateuse et de dépression cardio-respiratoire post-convulsive.

B/ L'adulte :

Les empoisonnements sont ici le fait soit de tentatives de suicide, les antihistaminiques et notamment le phénergan étant connus du public pour leurs propriétés hypnogènes, soit d'erreurs thérapeutiques.

Les cas mortels se voient aux doses massives réalisant une intoxication expérimentale dans la zone des doses léthales. Il faut signaler néanmoins le cas publié par O'DEA et LISS d'une jeune femme de 19 ans morte dans un tableau convulsif après empoisonnement volontaire par 750 mg. de Methapyrilene, et celui de WYNGAARDEN et SEEVERS où une femme de 47 ans, asthmatique grave est morte dans un tableau de coma et de collapsus après seulement 200 mg. de diphenhydramine.

L'adulte présente en effet des différences très marquées de réponse à la toxicité des antihistaminiques, certains sujets résistant facilement à des doses élevées, et d'autres présentant une riche symptomatologie toxique pour des doses relativement faibles.

C/ Le vieillard :

Le vieillard ne semble pas se distinguer particulièrement par une susceptibilité spéciale à l'action des antihistaminiques. Signalons les deux cas d'OVERTON avec désorientation passagère chez des octogènaires pour des doses thérapeutiques d'Antistine.

2./ LE FACTEUR DOSE :

A/ Doses mortelles :

HALPERN considère comme mortelles pour l'homme la dose orale de 70 mg./kg. pour les anti-histaminiques qu'il range dans un premier groupe qui comprend la presque totalité des dérivés, et la dose de 300 mg./kg. pour les dérivés de la Phenothiazine (Phénergan, Lergigan, Pyrrolazote, Multergan).

Ceci explique qu'on relève un nombre appréciable de morts par empoisonnement avec dérivés du premier groupe, tandis qu'avec le phénergan aucun cas de mort n'a été signalé à ce jour.

B/ Doses responsables des symptômes toxiques :

De grandes différences sont constatées dans les cas rapportés du point de vue des doses réalisant des tableaux toxiques .

Si en moyenne, chez l'adulte, l'intoxication répond à des doses environ 10 fois supérieures aux doses thérapeutiques (à partir de 20 mg./kg), il faut noter que la gravité du tableau varie beaucoup, toutes choses égales d'ailleurs en vertu de mystérieurx facteurs individuels. :

Certaines personnes peuvent tolèrer sans un malaise où avec des troubles minimes des doses dangereuses et même mortelles pour d'autres.

WYNGAARDER et SEEVERS citent le cas d'un homme de 72 ans qui supporte allègrement 2,50 g. de Benadryl (40 mg./kg.) sans autre inconvénient qu'une nuit d'un sommeil profond, alors que des doses plus faibles de la même drogue ont été responsables d'un cas de mort et de 4 ou 5 empoisonnements importants chez l'adulte (voir tableaux n°3 et 4).

Les mêmes auteurs rapportent aussi l'observation d'un adulte ingèrant sans effets notoires 100 comprimés de Chlortrimeton, soit 400 mg., alors que la dose thérapeutique de ce composé est de 4 mg. en une fois.

De même BRYANT , essayant le Methapyrilene chez des adultes atteints de manie dépressive, a pu donner jusqu'à 1.400 mg. par 24 h. pendant plusieurs

jours à des individus qui n'ont présentés aucun trouble, tandis que d'autres présentaient des troubles importants avec des doses plus faibles de methapyrilene : convulsions après 800 mg. chez une femme de 40 ans (BRYANT), convulsions après 1.000 mg. chez un adulte (WYNGAARDEN et SEEVERS).

Dans le cas de O'DEA et LISS, 750 mg. de methapyrilene ont suffi à entraîner dans la mort une jeune femme de 19 ans.

A l'opposé des doses relativement peu élevée peuvent déclencher des troubles graves :

Dans l'observation qu'a bien voulu nous communiquer GUILLER, un coma puis une intense excitation psycho-motrice suivent l'absorption de 250 mg. de phénergan chez une jeune fille de 15 ans. Une intense agitation psychomotrice suit l'ingestion de 375 mg. de phénergan dans le cas de TORLAIS, de 350 mg. de Benadryl dans le cas de STERNBERG.

Au maximum l'atteinte toxique du système nerveux central peut se manifester dès les doses thérapeutiques comme nous le verrons dans le chapitre consacré à ces cas.

Rappelons enfin la particulière sensibilité de l'enfant aux doses même peu élevées d'antihistaminiques, les cas de mort chez le nourrisson avec des doses minimes bien en dessous des doses léthales expérimentales.

3./ <u>LE FACTEUR DROGUE</u> :

- La symptomatologie des empoisonnements par antihistaminiques de synthèse est assez monomorphe quoique les composés responsables soient différents.

HALPERN chez l'animal a justement opposé les effets d'excitation du système nerveux central provoqués par les doses toxiques de drogues type Diphenhydramine et Mépyramine, aux effets inhibiteurs de l'intoxication par les dérivés de la Phenothiazine.

Mais en fait l'opposition est beaucoup moins fondamentale :

Expérimentalement, nous l'avons vu, tous les dérivés peuvent se montrer excitants ou dépresseurs du système nerveux central. C'est une question de doses, de phases de l'intoxication, de réponse individuelle. Et dans l'intoxication humaine, coma , somnolence, ataxie ne sont pas l'apanage du Phénergan. Les signes de dépression peuvent se voir soit isolés, soit précédant, accompagnant ou suivant les convulsions dans les empoisonnements par Diphenhydramine (NAVARETTE, DUERFELDT, WYNGAARDEN et SEEVERS) par Mepyramine (PRAIN, DABOUT cas n°5, NAVARETTE) ou Pyribenzamine (BOCK, JUDGE et DUMARS cas n°12, BUNCE et HUNTLEY cas n°15, KERN, TOWERS et GIUFFRA cas n°22).

A l'opposé, dans l'intoxication par le Phénergan, si le coma est l'éventualité principale , des signes d'agitation psycho-motrice y sont au moins aussi fréquents (DABOUT, GUILLIER, POLLET et GAULTIER cas n°18, TORLAIS, QUICHAUD cas n°23) et même des convulsions peuvent s'y voir (CARUANA cas n°9 , HAMON Cas n°21).

- Quant aux doses, rappelons qu'HALPERN donne comme dose léthale 70 mg./kg. pour les dérivés du premier groupe et 300 mg ;./kg pour les dérivés de la phénothiazine.

Et de fait, en pathologie humaine, on ne relève aucun cas de mort après intoxication par Phénergan. Cela s'explique par un simple calcul, car pour atteindre cette dose de 300 mg./kg, un adulte de 60 kg. devrait en absorber 18 grammes, soit 720 dragées à25 mg. , c'est à dire le contenu de 36 tubes. Exploit nettement hors de portée du candidat au suicide le plus décidé.

4./ ANALYSE DES SIGNES CLINIQUES :

- Période de latence :

Elle est très courte, aussi bien pour l'intoxication expérimentale que pour les empoisonnements humains.

L'étude de l'absorption des antihistaminiques de synthèse nous a d'ailleurs montré que le toxique est retrouvé 15 minutes après l'ingestion

dans l'ensemble du tractus digestif, que son taux dans le sang est maximum entre 1 h. et 2 h., et qu'en 1 h. la concentration est maximum dans les tissus.

La revue de la littérature nous montre que le temps de latence entre l'ingestion et le début des troubles est compris entre 15 minutes et 2 h. en moyenne. Il n'y a pas de différence sur ce point entre l'enfant et l'adulte. Par contre, la plus grande rapidité d'installation des symptômes toxiques semble en rapport avec l'importance de la dose ingèrée.

- Le début est souvent brutal, toujours rapide.

Parfois des signes avant-coureurs, brefs, sont représentés par des vertiges, des nausées , très rarement un vomissement chez l'enfant (sidération du péristaltisme par l'action atropinique de la drogue), surtout des signes ataxiques : troubles de la démarche qui devient ébrieuse, impossibilité de se lever, de setenir sur les jambes, troubles de l'équilibre; Et des symptômes psychiques : irritabilité , apathie, somnolence. Sensation d'oppression thoracique.

- Signes d'excitation du système nerveux central ;

Ils peuvent revêtir des aspects très divers : agitation psycho-motrice, hallucinations visuelles et auditives, agitation incessante.

Du point de vue moteur : tressaillements musculaires surtout des extrémités, tremblement, mouvements spasmodiques, mouvements athétoïdes.

Au maximum ce sont les convulsions épileptiformes, qui se voient avec une grande fréquence et sont les symptômes caractéristiques de l'intoxication grave surtout chez l'enfant. Elles sont généralisées, intermittentes, de type tonique-clonique.

Parfois s'observe un véritable état de mal convulsif.

Des spasmes toniques tétaniformes ont été signalés (OBERST cas n°13).

- Signes de dépression du système nerveux central

Ils se traduisent par la somnolence l'hébétude, l'ataxie, avec troubles de l'équilibre, impossibilité de marcher , de s'asseoir, de faire même des gestes simples. Au maximum c'est le coma, en règle coma vigil souvent animé de tressaillements de myoclonies, avec conservation des réflexes.

Un cas de coma complet, profond et calme avec aréflexie tendineuse a été signalé par FOURNIER et JAQUENOUD (cas n°19).

- Les troubles psychiques :

A type de dépression avec stupeur et état d'absence, confusion mentale, désorientation temporo-spatiale.

Plus souvent à type d'excitation avec loquacité , hilarité, hostilité, agitation, avec cris, hallucinations auditives et visuelles, qui associée à l'ataxie réalise fréquemment un tableau ébrieux. Au maximum, état de délire qui emprunte ses grandes lignes aux composantes mentales principales du malade.

Les troubles psychiques souvent noyés dans des tableaux complexes, peuvent être isolés et réaliser de véritables formes cliniques psychiques d'intoxication. Et on peut décrire

des formes ébrieuses, les plus fréquentes, délirantes. Et plus rares :

des formes schizoïdes (YAPALATER et ROCKWELL)
hystériques (STERNBERG)
Neurasthéniques (TOWERS et GIUFFRA)

- Les signes généraux :

. la température :

les antihistaminiques sont hypothermisants expérimentalement. Dans les empoisonnements, l'hypothermie se voit parfois dans les états comateux.

Mais bien souvent la température est normale.

Par contre, de nombreux cas s'accompagne d'une fièvre souvent élevée : l'hyperthermie est de règle quand existent des convulsions et la fièvre atteint alors facilement 40°-41°. Certains auteurs attribuent cette hyperthermie à une action centrale.

. le pouls :

Une tachycardie intense est toujours retrouvée, à 120, 140, 160, indépendante de la température.

Dans les cas où un électrocardiogramme a été pratiqué (CRIEP et AARON, POLLET et GAULTIE les tracés montrent simplement une tachycardie sinusale.

Un ralentissement important du pouls, des irrégularités précèdent de peu la mort.

. la tension artérielle : parfois normale, est en règle abaissée.

. la respiration, régulière, est toujours accélérée

De la dyspnée a été rapportée avec une certaine fréquence . Des irrégularités et même des pauses respiratoires signent la gravité de l'intoxication et annoncent la mort par arrêt respiratoire.

- Signes relevant d'une action atropinique.

On peut rapporter à l'action atropinique que possèdent tous les antihistaminiques à dose élevée un certain nombre de signes de valeur diagnostique intéressante qui marquent presque constamment ces empoisonnements .

On relève avec une remarquable fréquence un aspect vultueux du visage, une peau sèche et chaude, une sècheresse particulière des muqueuses. La sensation de soif est courante quand le malade est conscient.

Des troubles de la vision qu'on a pu rapporter à une parésie de l'accomodation ont été

signalés (PEREIRA, BOCK, GEIGER et ROSENFIELD) . Ils peuvent s'observer de façon isolée à faible dose (ROSS , HENRY).

Enfin la rétentiond d'urine avec globe vésical nécessitant l'évacuation par cathétérisme (CARVANA, DABOUT, HAMON, POLLET et GAULTIER) ainsi que la constipation s'observent aussi avec une grande fréquence . On peut les rapporter à l'action spasmogénique paradoxale que possèdent aux doses élevées les antihistaminiques sur les fibres lisses.

Quant à la mydriase, c'est un signe de grande valeur diagnostique, que l'on retrouve de façon pratiquement constante dans toutes les observations.

- Autres signes :

. la cyanose est fréquemment relevée dans les cas d'empoisonnement chez les enfants surtout avec les convulsions, où on peut la mettre sur le compte de spasmes respiratoires réalisant au maximum des tableaux asphyxiques.

. l'oedème pulmonaire , que l'on retrouve avec constance dans les constatations d'autopsie est parfois mis en évidence cliniquement (OBERST cas n°13 MILLER et PEDLEY, PRAIN, TOBIAS , DABOUT) ou radiologiquement (REICHELDERFER cas n°6).

Il intervient sans doute pour une part dans la cyanose.

. signalons un cas de rash morbiliforme observé par NAVALETTE dans une intoxication par Benadryl chez un enfant.

- Quant à l'examen neurologique, il ne montre en règle générale aucun signe de localisation.

Les réflexes oculo-moteurs sont conservés, leur abolition est en rapport avec un coma profond et l'imminence de la mort.

La sensibilité est normale, on ne signale aucun cas de déficit sensitif. De l'hyperesthésie a parfois été signalée au cours de tableaux d'excitation.

Quant aux réflexes ostéo-tendineux ils sont conservés et symétriques dans la plupart des cas. SAINT MARTIN (cas n°14) les a trouvés augmentés avec clonus de la rotule dans un empoisonnement par Dramamine chez un enfant de 4 ans 1/2.

Une aréflexie tendineuse a été signalée par DABOUT chez un enfant au cours de convulsions par Néo-Antergan, par GABURRO au cours de convulsions mortelles par Néo-Antergan chez un enfant, par NAVARETTE dans un tableau analogue, par WYNGAARDEN et SEEVERS dans un empoisonnement massif par Benadryl chez un adulte avec une paralysie des 2 membres inférieurs.

- Quelques observations ont été signalées où des atteintes en foyer du système nerveux mettent l'accent sur les lésions neurotoxiques qui peuvent se voir dans les empoisonnements par antihistaminiques de synthèse :

Surdité et cécité corticale marquent la profonde atteinte nerveuse des cas d'AUBRY (par Néo-Antergan chez un enfant de 21 mois cas n°8) et de REICHELDERFER (par Benadryl chez un enfant de 18 mois, cas n°6). Atteinte prolongée et très lentement régressive.

Dans une observation de WYNGAARDEN et SEEVERS , un adulte après absorption volontaire de 2.500 mg. de Benadryl présente au cours d'un coma prolongé des crises d'épilepsie bravais-jacksonienne de l'hémiface gauche, avec paralysie des deux membres inférieurs, abolition des réflexes et altérations de la sensibilité.

Cette atteinte dura 5 jours et régressa avec lenteur.

La fillette de 18 mois dont parle REICHELDERFER a présenté également une paralysie flasque du membre supérieur gauche.

- Les Electroencéphalogrammes dans les cas où ils ont été pratiqués montrent des altérations importantes, comme dans l'observation que nous a communiqué Mme AUBRY (cas n°8) et où l'amélioration des tracés électriques a demandé plusieurs semaines.

DABOUT (cas n°5) signale après convulsions par Néo-Antergan chez un enfant de 18 mois, sur l'E.E.G. pratiqué le lendemain, des signes d'instabilité de

l'électrogenèse et de souffrance centrale bilatérale. Et sur un E.E.G. pratiqué 2 jours après un coma par Phénergan chez un enfant de 6 ans (cas n°16) un tracé de souffrance cérébrale diffuse avec légère prédominance à l'hémisphère droit.

Il faut signaler à ce propos que CRIEP et AARON expérimentant sur des sujets recevant 200 mg. de Benadryl, Pyribenzamine, Thephorine ou NéoHétramine, relèvent sur les tracés électroencéphalographiques une activité rapide superposée de façon sporadique au rythme alpha normal, et une diminution occasionnelle de l'amplitude des ondes.

L'ensemble de ces faits permet d'insister encore sur l'importance de l'atteinte nerveuse par les antihistaminiques.

Il faut signaler que dans les cas où une P.L. a été pratiquée (REICHELDERFER, CARVANA, BUNCE et HUNTLEY, POLLET et GAULTIER) le L.C.R. s'est toujours montré cytologiquement et chimiquement normal.

- <u>Autres examens de laboratoire</u> :

. La numération-formule sanguine a été trouvée normale par DABOUT. OBERST relève une leucopénie importante dans un cas mortel par Dibistine chez un enfant de 3 ans.

Dans 3 autres cas, l'examen pratiqué plus de 24 h. après l'ingestion montrait une hyperleucocytose (POLLET et GAULTIER, NAVARETTE, GILL-GAREY).

. Enfin, il faut noter qu'alors que les données d'autopsie signalent avec une relative fréquence des lésions dégénératives du parenchyme hépatique et des tubes contournés rénaux, on n'a jamais relevé de signes cliniques ou biologiques d'hépatite dans les intoxications rapportées.

Par contre, des signes d'altération rénale sont rapportés par RIVES chez un enfant et HAMON chez un adulte, avec albuminurie, cylindrurie et hématurie microscopique.

- La mort, dans les cas à issue fatale survient par arrêt respiratoire, soit à l'acmé d'une convulsion soit au cours d'une phase secondaire comateuse caractérisée par une dépression cardiaque et respiratoire précédant de peu le décès.

Le délai de survenue de la mort est bref, entre 1 h. et 8 h. en moyenne.

Signalons la durée exceptionnelle de ce délai dans les cas de NAVARETTE (18 h.) RIVES (15 h.) DAVIS et HUNT (13 h.) OBERST (24 h.) où la phase de dépression cardio-vasculaire et respiratoire s'étendit sur plusieurs heures, rebelle à toutes les tentatives thérapeutiques.

La cause immédiate de la mort est rapportée suivant les auteurs :

à l'atteinte bulbaire (WYNGAARDER et SEEVERS)

à l'asphyxie (AARON)

à une action de type quinidinique avec fibrillation ventriculaire (SLADE)

- Dans les cas qui évoluent vers la guérison , celle-ci est le plus souvent rapide, 12 à 24 h. en moyenne et sans séquelles. Il faut rappeler à ce sujet que l'expérimentation apprend que les antihistaminiques de synthèse sont rapidement dégradés, disparaissent des tissus en 24 h. et sont éliminés par voie urinaire en 5 jours au maximum.

Au cours de l'expérimentation à doses léthales, les animaux qui survivent retrouvent leur état normal en quelques heures, sauf avec la Théphorine pour laquelle léthargie et ataxie se prolongent environ 20 h. (HALPERN).

Néanmoins, un certain nombre d'empoisonnements, presque tous chez l'enfant, marquent la profondeur de leur atteinte nerveuse (pas toujours en rapport avec des doses spécialement élevées) par une prolongation anormale des effets toxiques :

Somnolence et ataxie pendant 10 jours après 900 mg. de Chlorcyclizine chez un enfant de 16 mois (GILL-CAREY cas n°4).

Cécité corticale et ataxie pendant 2 mois, puis retard psycho-moteur prolongé après 350 mg. de Benadryl chez un enfant de 18 mois (REICHELDERFER cas n°6) .

Somnolence et ataxie pendant 6 jours après intoxication par Néo-Antergan chez un enfant de 18 mois (DABOUT cas n°5).

Somnolence et ataxie pendant 6 jours après 100 mg. de Pyribenzamine chez un enfant de 2 ans (JUDGE et DUMARS cas n°12) .

Ataxie pendant 4 jours après 700 mg. de Benadryl chez une fillette de 3 ans (DUERFELDT)

Obnubilation et ataxie après 400 mg. de Pyribenzamine chez un enfant de 6 ans (BUNCE et HUNTLEY cas n°15).

Chez l'adulte, seuls WYNGAARDEN et SEEVERS rapportent des troubles paralytiques persistant 9 jours après une ingestion de 2.500 mg. de Benadryl.

- Enfin, rapide ou progressive, la guérison se fait sans séquelles, sauf dans le cas unique de cette intoxication par Néo-Antergan chez une fillette de 21 mois (cas n°8) où 2 ans après l'intoxication persistait une importante arriération psychomotrice et des troubles moteurs témoins du déficit dû à l'encéphalopathie toxique.

Après avoir passé en revue de façon analytique les principaux aspects pathologiques de l'intoxication aigüe par les antihistaminiques de synthèse, nous proposons une synthèse des tableaux que l'on peut rencontrer en clinique.

- SCHEMAS CLINIQUES DE L'EMPOISONNEMENT :

D'une façon générale, les différents symptômes de l'intoxication peuvent se grouper essentiellement dans 3 schémas cliniques, qui peuvent d'ailleurs interférer de façon variable . On peut être amené à voir :

- un tableau d'excitation cérébrale avec convulsions.
- un tableau dépressif avec coma
- des troubles psychiques.

1./ LE SYNDROME D'EXCITATION DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL :

C'est l'évolution de prédilection de l'empoisonnement chez l'enfant. Il se voit surtout avec les drogues type Néo Antergan, Benadryl, Pyribenzamine :

Environ 1 h. après l'ingestion, après une courte phase, souvent absente d'ailleurs, d'agitation et de nausées (avec parfois un vomissement), se déclenchent brutalement des convulsions. Ces crises convulsives sont généralisées, toniques-cloniques, se répétant à intervalles plus ou moins longs.

Abolition de la conscience ; Les yeux sont révulsés, les pupilles mydriatiques et fixes, le visage cyanosé. La respiration est rapide et stertoreuse, la tachycardie à 120-160 . Hyperthermie est fréquente à 40° et plus.

La mort peut survenir brusquement par arrêt respiratoire au cours d'une convulsion. Parfois, à ce stade convulsif succède un état dépressif avec signes de paralysie bulbaire : respiration irrégulière, cyanose, pouls filant, effondrement tensionnel.

La mort survient dans un état de collapsus cardio-respiratoire et d'hyperthermie dans un délai de 2 à 8 h. en moyenne.

Les cas qui évoluent vers la guérison voient

se prolonger pndant 24 h. et parfois plus des signes d'ataxie et de somnolence lentement régressifs.

2./ LE SYNDROME COMATEUX :

Se voit essentiellement dans l'intoxication par le Phénergan. Il s'agit d'un coma plus ou moins profond, assez agité en général, souvent accompagné de quelques tressaillements et secousses musculaires. Avec mydriase, tachycardie, hypothermie et rétention urinaire. Sans signes neurologiques. Les signes régressent en 12 à 24 h. sans séquelles.

3./ LES TROUBLES PSYCHIQUES :

Il s'agit de phénomènes d'agitation psycho-motrice, de délire hallucinatoire, de désorientation et de confusion mentale.

Ils représentent fréquemment le mode de sortie du tableau comateux précédent.

Ils peuvent aussi résumer à eux seuls toute l'intoxication qui réalise ainsi la forme ébrieuse si fréquente dans les empoisonnements modérés par le Phénergan, accompagnés ou non de phénomènes ataxiques.

- LE DIAGNOSTIC :

1./ LE DIAGNOSTIC POSITIF :

Il est évident, quand on dispose de l'anamnèse, seuls se posent alors des problèmes pronostiques.

Mais plus difficile est le problème devant un malade dont on ignore d'emblée l'intoxication et qui dans la majorité des cas est bien incapable de renseigner le médecin.

Il faut avoir constamment en tête l'idée d'une intoxication possible, y penser automatiquement devant des symptômes nerveux, et ceci singulièrement chez l'enfant où tout tableau sortant quelque peu de la banalité a de fortes chances d'être un empoisonnement. Et ici le diagnostic ne souffre pas la lenteur.

C'est dans cette pensée qu'il faut d'une part rechercher avec zèle un tube ou un flacon vide, interroger les parents, les proches et l'armoire à pharmacie avec l'âme d'un policier ; et d'autre part analyser soigneusement les signes cliniques que présente le malade, sans s'arrêter au diagnostic de routine d'intoxication alcoolique, sans se borner à une paresseuse piqûre calmante qui masque fort d'être du Phénergan ou du Largactil!

On doit penser systématiquement à une intoxication par antihistaminiques de synthèse devant :

- un syndrôme d'excitation du système nerveux central à plus forte raison quand existent des convulsions chez un sujet sans antécédents comitiaux.

- un syndrôme comateux sans signes neurologiques surtout quand il est agité , accompagné de soubresauts musculaires.

- des troubles psycho-moteurs à type d'ébriété, d'agitation, de délire, d'ataxie, de somnolence.

De bons signes d'orientation sont donnés dans tous les cas par :

1- la mydriase, la tachycardie pratiquement constantes

2- les soubresauts, tressaillements, tremblements musculaires, également très évocateurs.

La mise en évidence du toxique dans l'urine, qui doit être rapide et ne pas retarder la mise en oeuvre du traitement, aidera au diagnostic.

Mais il est de bonne règle, dans le doute, et ceci surtout chez l'enfant, de commencer par pratiquer systématiquement un lavage gastrique. Dans le liquide, on fera pratiquer d'ailleurs une recherche de toxiques.

2./ LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

L'empoisonnement par antihistaminiques de synthèse peut donc poser le diagnostic différentiel :

de convulsions,
d'un coma
de troubles psychiques
d'une somnolence.

A/ Devant des convulsions :

- Il faut éliminer l'épilepsie, la spasmophilie, le tétanos . Ce ne sont pas là les diagnostics difficiles. Plus délicats , avant la caractérisation toxicologique, est le diagnostic des convulsions toxiques :

- Si la strychnine donne bien une mydriase, il s'agit de convulsions toniques tétaniformes bien particulières;

La métacetaldehyde provoque un coma convulsif avec mydriase , mais les vomissements, la bradypnée, la pâleur, l'hypothermie ne sont pas des caractères à prêter au doute.

Quant au bromoforme, au camphre, aux cyanures l'odeur particulière qu'ils donnent à l'haleine est un bon signe.

- Par contre, difficile peut être le diagnostic clinique avec les empoisonnements où troubles psychiques, convulsions, mydriase et collapsus résument le tableau. C'est le cas pour :

l'ergot de seigle
la cocaïne
la ciguë
et surtout la belladone . On a vu la ressemblance avec l'intoxication atropinique. L'erreur a été commise plus d'une fois.

B/ Quant aux tableaux dépressifs, ils posent le diagnostic des comas sans signes de localisation.

Il faut éliminer rapidement :

les comas post-convulsifs de la comitialité
des oedèmes cérébraux

les comas toxiques endogènes diabétique
urémique.

Quant aux comas toxiques qu'on peut être amenés à discuter, le problème se limite aux comas vigils avec agitation, tressaillements musculaires et conservation des réflexes ostéo-tendineux. Il faudra penser :

au chloralose
à la belladone
aux amphétamines

C/ Les troubles psychiques, à type de délire feront penser entre autres :

encore à la belladone
aux amphétamines
à la cocaîne

D/ Enfin des troubles ébrieux, tableau fréquemment réalisé par le Phénergan avec somnolence, confusion mentale et ataxie peuvent faire envisager les intoxications par :

l'alcool éthylique essentiellement

les barbituriques

les bromures

l'alcool méthylique.

le chloral

Insistons encore une fois sur l'importance de l'établissement soigneux de l'anamnèse, sur l'analyse précise des signes cliniques, sur la mise en évidence des toxique dans l'urine et le liquide de lavage gastrique. Et aussi sur l'urgence qu'il y a à porter le diagnostic.

- PRONOSTIC :

Les principaux éléments du pronostic sont constitués par le produit, la dose, l'âge, les données des signes neurologiques, les données de l'état général, le traitement.

1./ Le Produit :

En fait, le médicament en cause peut faire craindre une issue fatale que s'il ne s'agit pas de dérivés de la phénothiazine . On a vu en effet l'impossibilité pratique d'atteindre avec ces derniers accidentellement ou volontairement des doses mortelles. La plupart des empoisonnements vus actuellement ont pour cause le Phénergan qui est le plus employé, et de ce fait le pronostic en est favorable.

2./ La dose :

Il est difficile d'établir la limite de la dose au-delà de laquelle le pronostic est à considèrer comme fatal.

Si la dose théoriquement léthale est de 70 mg./kg. (300 mg./kg. pour le Phénergan) on a vu combien sont grandes les différences individuelles, combien surtout l'enfant en bas âge est sensible à la toxicité des antihistaminiques bien en-dessous des doses théoriquement mortelles.

3./ L'âge :

Au-dessous de 2 ans, on l'a vu le pronostic est très aggravé . L'empoisonnement par antihistaminiques chez de très jeunes enfants doit être toujours considèré comme grave.

4./ Les signes neurologiques :

La survenue de convulsions est un signe de gravité. Mais peut être plus encore que leur intensité ou la fréquence de leurs répétitions, intervient la rapidité de leur installation et leur per-

persistance. La période critique durant laquelle la mort est le plus à craindre se situe dans les 8 premières heures.

5./ L'état général :

En fait, ce sont surtout les données générales qui marquent la gravité . Et essentiellement :

une respiration irrégulière et superficielle

un pouls très rapide et surtout filant, irrégulier ou au contraire bradycardie prémonitoire de la mort.

un coeur sourd, un effondrement tensionnel

une fièvre considérable.

6./ Le traitement :

Le point essentiel de celui-ci est le lavage gastrique.

On sait la rapidité d'absorption des antihistaminiques.

Le lavage gastrique a-t-il été pratiqué aussitôt ? Il a alors quelque chance d'avoir soustrait une quantité notable du toxique. Passées 3 h . après l'ingestion il n'est plus qu'un geste illusoire.

Les autres gestes thérapeutiques doivent surtout viser à contrôles les convulsions, à combattre un collapsus. Sans pour cela aggraver le pronostic par l'addition de la toxicité d'autres agents pharmacologiques inadéquats.

INTOXICATIONS PAR ANTIHISTAMINIQUES

AUX DOSES THERAPEUTIQUES.

A côté des empoisonnements réalisés , en toute logique pourrait-on dire, par les doses élevées d'antihistaminiques de synthèse, nous avons relevé une série de cas où les doses ingèrées étaient très faibles.

Nous avons déjà signalé au cours de l'étude des intoxications graves que chez certains sujets on notait une particulièremesensibilité à la toxicité nerveuse de ces drogues, et que des tableaux sévères pouvaient être réalisés par des doses d'une toxicité assez peu évidente.

Nous avons cru intéressant de rapporter à part une dizaine d'observations relevées dans la littérature, dans lesquelles c'est aux doses thérapeutiques que surviennent des symptômes d'intoxications.

OBSERVATIONS

OBSERVATIONS D'INTOXICATIONS CAUSEES PAR LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHESE AUX DOSES THERAPEUTIQUES

Cas n°1 (L'Hirondel)

Ataxie au cours d'un traitement par Antistine chez un enfant de 17 mois :

" On prescrit, pour un prurigo, à un garçon de 17 mois un demi-comprimé d'antistine à 0,10 g. 3 fois par jour.

A 9 h. dès le début, le bébé vomit.

A 12 h.30, après le deuxième demi-comprimé, il s'endort aussitôt.

A son réveil, il est hypotonique, ne peut plus marcher ni tenir sa tête droite. Une heure après il est tout à fait normal."

Cas n°2 (L'Hirondel)

Ataxie au cours d'un traitement par Antistine chez un enfant de 2 ans :

" Une fillette de 2 ans reçoit, pour un prurigo infecté, 3 comprimés d'antistine à 0,10 g. par jour.

Dès le début, elle vomit, présente une gouffissure des paupières et surtout un tableau d'ataxie : ne se tenant pas sur ses jambes, titubant, tombant sans pouvoir se relever.

Guérison en quelques heures.

Même tableau un mois plus tard à l'occasion d'un essai de reprise du traitement."

Cas N°3 (Logan)

Intoxication par 50 mg. de Benadryl chez un enfant de 2 ans :

" Un garçon de 2 ans est hospitalisé pour comportement irrationnel. Le début des troubles remonte à 12 h. avant l'admission. L'enfant a des hallucinations, essaye de se saisir d'objets imaginaires. Après plusieurs heures de ce manège, il s'assoupit

L'examen reste entièrement négatif.

A son réveil, l'enfant , tout à fait normal, raconte avoir dérobé et absorbé une capsule de Benadryl (à 0,05 g.)".

Cas n°4 (Overton)

Convulsions après un traitement par Antistine chez un enfant de 3 ans :

" Un enfant de 3 ans reçoit de l'antistine à raison de 3 comprimés de 0,10 g. dans la journée. Dès 300 mg. il déclenche des convulsions qui n'eurent qu'une durée limitée et aucune suite."

Cas n°5 (Richet)

Ataxie et somnolence avec 25 mg. de phénergan chez un enfant de 6 ans :

"Un garçon de 6 ans reçoit pour une urticaire un comprimé de phénergan (0,025 g.) par quart de comprimé toutes les 6 heures. Le soir, l'enfant est abattu, somnolent, répond difficilement aux questions d'une voix endormie et trainante. De plus : diarrhée, vomissements, photophobie. Légère dyspnée. L'enfant tente de se lever, se met debout péniblement, fait quelques pas et s'effondre, ne pouvant se relever. A ce moment il est conscient, semble comprendre ce qu'on lui dit, mais ne fait qu'ébauch les gestes demandés.

Examen entièrement négatif.

Après une nuit de sommeil, l'enfant est entièrement normal. Ce garçon a un frère jumeau (sans que l'on puisse préciser s'ils sont univitellins) qui dans des circonstances analogues a présenté des troubles semblables avec la même dose de Phénergan."

Cas n°6 (Slatot et François)

Désorientation à la suite de 50 mg. de Benadryl chez un adulte.

" Un homme de 20 ans, souffrant de rhinite allergique prend une capsule de Benadryl à 0,05 g. Deux heures plus tard, à son travail, il perd totalement le contrôle du tracteur qu'il conduit et endommage l'engin. Il déclenche alors une crise avec désorientation , sanglots, et tremblements. On lui donne un comprimé de phénobarbital il dort deux heures, et se réveille normal."

Cas n°7 (Walbott et Young)

Somnolence après de faibles doses de plusieurs antihistaminiques chez un adulte :

" Un homme , souffrant d'urticaire, reçoit, successivement et à intervalles d'une journée,50 mg. par jour respectivement d'un des 6 antihistaminiques suivants : antistine, néoantergan, néohetramine, phénergan, trimeton, et benadryl.

Avec toutes les drogues, réaction identique : survenue une demi-heure après l'ingestion d'une somnolence invincible. Pendant le sommeil, soubresauts musculaires des extrémités et du tronc, prenant parfois un aspect épileptiforme. Cela durant une heure et demie à 2 h., l'homme était normal au réveil."

Cas n°8 (Walbott et Young)

Mouvements épileptiformes après 150 mg. de trimeton chez un adulte :

"Une femme reçoit du trimeton à raison de 50 mg. toutes les 4 h. Après les 2 premières prises elle est prise d'un besoin subit d'hilarité. Vingt minutes après la 3ème prise, elle perd connaissance et présente des mouvements convulsifs épileptiformes avec incontinence d'urine et des fèces , et cyanose.
Guérison rapide et spontanée".

Cas n°9 et 10 (Overton)

Troubles après traitement par antistine chez des vieillards :

"Un homme de 76 ans, artérioscléreux, présente une heure après avoir pris un comprimé d'antistine à 0,10 g. un tableau de désorientation, confus et errant sans but. Ces symptômes, à disparition rapide, se sont renouvelés à l'occasion de trois autres prises d'antistine ."

"Un homme de 80 ans, artérioscléreux et insuffisant cardiaque, prend 400 mg. d'antistine (4 comprimés dans la journée). Il perd connaissance et tombe dans la rue. Relevé, il présente une parésie transitoire du membre inférieur gauche qui dure une heure et demie. Pas de séquelles".

Ainsi, comme il apparaît à la lecture de ces observations, ces tableaux complexes sont du point de vue clinique plus que de simples réactions secondaires.

Intéressant tous les âges, survenant avec des drogues diverses, ils reproduisent en mineur et sans aucune espèce de gravité les grands syndrômes de l'empoisonnement par antihistaminiques de synthèse. Et on retrouve :

- des troubles d'excitation du système nerveux central

  avec agitation et hallucinations (cas n°3 et 9)

  avec même convulsions (cas n°4 et 8)

- des troubles comateux (cas n°7 et 10)

- des troubles léthargiques et ataxiques (cas n°1, 2, 5 et 6).

Leur durée est très brève : en quelques heures tout est dissipé. Néanmoins on peut considérer que du point de vue mécanisme, il s'agit d'une atteinte nerveuse centrale absolument comparable à celle des empoisonnements graves.

Il s'agit simplement ici d'une extrême sensibilité de personnes prédisposées, comme le montre chez la même personne la survenue itérative des troubles

à chaque prise de la drogue. Deux observations privilègiées confirment encore cette prédisposition individuelle : celle de cet homme qui présente un semi-coma dès 50 mg. de n'importe quel antihistaminique (cas n°7 Waldbott et Young) et celle de ces 2 jumeaux de 6 ans qui l'un et l'autre déclenchent des troubles ataxiques et léthargiques avec 25 mg. de phénergan (cas n°5 Richet).

C'est pourquoi il nous a semblé légitime d'isoler ces cas, sans doute moins rares que semble le prouver la littérature peu abondante à ce sujet.

REACTIONS SECONDAIRES

Les réactions secondaires dues aux antihistaminiques sont fréquentes et parfois importante. De nombreux auteurs surtout anglo-saxons, se sont attachés à l'étude statistique détaillée de ces réactions.

Nous nous limiterons pour rester dans le cadre de ce travail, aux troubles relevant du système nerveux.

Nous avons emprunté à WALDBOTT et YOUNG le tableau statistique suivant d'une étude sur les réactions secondaires :

	vertiges somnolence	céphalées	paresthesies	agitation	tressaillements musculaires	autres troubles	%	Total
Antistine	8	1			3	11	21	96
NeoAntergan	34				2	9	31	145
NeoHetramine	21	1		3	1	14	15	260
Phénergan	21	1			3	3	41	69
Trimeton	28	2	2	3	1		33	106
Benadryl	81		1		2	8	56	165

Les autres auteurs donnent des résultats analogues . Il faut remarquer l'importance des troubles soporifiques que tous les antihistaminiques provoquent plus ou moins en commun, le phénergan notamment.

En outre ils causent également de façon appréciable une diminution des réactions et de la coordination, des vertiges, de l'ataxie.

- MAC KAY et FERGUSON , HOLTKAMP et Coll. ont étudié à l'aide de tests l'action des antihistaminiques sur les performances psychomotrices et mentales. Celles-ci se sont révèlées altèrées de façon appréciable par la Pyribenzamine (80%) le Benadryl (50%) la Dramamine (45%) . Au point que ces drogues sont déconseillées aux automobilistes et que certaines compagnies aériennes en interdisent l'emploi à leurs pilotes en service.

- On peut énumèrer quelques unes des réactions secondaires les plus fréquemment rencontrées :

Somnolence	Excitation	Difficulté d'élocution
Irritabilité	Désorientation	Vertiges
Amnésie	Hallucination	Paresthésies
Psychose	Tremblements	Céphalées
Insomnie	Incoordination	Troubles visuels
Nervosité	Confusion	Troubles urinaires

- On peut s'attarder sur quelques manifestations un peu spéciales de la toxicité des antihistaminiques à type d'atteinte nerveuse périphérique :

Il s'agit de paresthésies, plusieurs fois rapportées, de troubles oculaires à type de paralysie de l'accomodation (rapportés par ROSS avec Benadryl et Pyribenzamine, par HENRY avec le Phénergan).

Elles régressent en un certain nombre de jours, ce qui fait plutôt penser à une atteinte neurotoxique plus qu'à un effet atropinique.

De même ont été rapportés des cas de rétention d'urine isolés dus à des antihistaminiques régressant également assez lentement et évoquant donc une atteinte nerveuse plutôt qu'un spasme des fibres lisses (TERRUZZI , WOLFSON).

Ainsi, il semble bien que du haut en bas de l'échelle de leur toxicité, les empoisonnements mortels aux réactions secondaires les plus anodines, les antihistaminiques de synthèse se distinguent par leur tropisme pour le système nerveux central.

On peut se risquer à utiliser quelques travaux biochimiques récents pour tenter d'esquisser une explication du mécanisme cellulaire de cette toxicité.

-o-

CONSTATATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Les constatations nécropsiques expérimentales et cliniques concordent pour souligner l'importance du facteur congestif et vasculaire dans l'anatomo-patholgie de l' empoisonnement par antihistaminiques de synthèse.

Les lésions sont identiques quelle que soit la drogue incriminée ou la voie d'introduction.

1./ EXPERIMENTALEMENT : (ERCOLI et Coll. , GRUHZIT et FISKEN, GABURRO)

Après la mort de l'animal par administration de doses léthales, l'autopsie montre essentiellement une congestion généralisée et des altérations vasculaires, des lésions dégénératives des parenchymes, surtout marquées au niveau des poumons, de l'encéphale, du sein et du foie.

L'élément spécifique est la présence de lésions de la paroi des petits vaisseaux, qui en certains points, est discontinue et en d'autres tuméfiée avec diapèdèse de cellules sanguines qui se disposent en manchons périvasculaires ou en petits amas au voisinage des vaisseaux.

Il faut signaler, qu'après administration de doses léthales, l'autopsie des animaux survivants après 48 h. ne montre aucune lésion (GRUHZIT et FISKEN)

2./ CLINIQUEMENT :

des aspects analogues ont été signalés :

a) Macroscopiquement,

le tableau anatomo-pathologique apparaît assez constant , et consiste essentiellement en une congestion méningo-encéphalique avec oedème de la substance nerveuse et une congestion des viscères avec dégénérescence des parenchymes, spécialement rénal et hépatique (GABURRO cas n°1, RIVES et Coll. cas n°2, BROADFOOT cas n°10, DAVIS et HUNT cas n°11, BRAIN, MILLER et PEDLEY, DEROBERT et LE BRETON);

Des lésions de type asphyxique avec oedème , zônes d'emphysème et d'hémorragies pulmonaires sont notées avec fréquence (AARON, WYNGAARDEN et SEEVERS, PIEDELIEVRE et DEROBERT, SLADE , RIVES et coll. cas n°2, O'DEA et LISS, MILLER et PEDLEY, DEROBERT et LE BRETON, DAVIS et HUNT cas n°11).

Il s'agit là d'un tableau nullement pathognomonique qui ressemble à celui d'autres intoxications ou toxi-infections aigües.

Plus caractèristiques sont les lésions trouvées à l'examen histologique, et en particulier les altérations diffuses au niveau des petits vaisseaux, sur lesquelles insiste GABURRO.

b) Microscopiquement , on retrouve :

- une congestion généralisée, un oedème surtout marqué au niveau des poumons, encéphale, foie, rein,

- dégénérescence des cellules hépatiques
  des cellules des glomérules et des tubes contournés rénaux
  des fibres myocardiques.

- et surtout des lésions, diffusées à tous les viscères et portant sur les petits vaisseaux avec graves altérations de la perméabilité : capillaires sanguins très dilatés, endothélium vasculaire gonflé, altèré par places.

Dans la lumière des petits vaisseaux, on trouve nombre d'éléments de la série blanche. Leucocytes et hématies sont extravasés dans la paroi vasculaire, et au voisinage des vaisseaux formant de petits amas hémorragiques et inflammatoires dans les parenchymes au voisinage des vaisseaux.

Cet aspect de vascularité diffuse doit être retenu.

On peut supposer ainsi que l'oedème et la dégénérescence observés au niveau des parenchymes procède des troubles de la perméabilité et des altérations vasculaires, la souffrance des cellules nerveuses, hépatiques et rénales leur étant secondaire.

---------- -o- ----------

DISCUSSION PATHOGENIQUE

L'explication pathogénique des troubles de l'intoxication par les antihistaminiques de synthèse peut prêter à plusieurs hypothèses :

1) Soit que ces corps bloquent, détruisent ou inactivent l'histamine dans les tissus, ce qui impliquerait que l'histamine ait une action physiologique. Nous avons vu qu'expérimentalement et cliniquement tous les faits démentent une telle hypothèse.

2) Soit que les troubles soient dus à l'opposé, à l'hypo-histaminémie constatée. Si certains accidents à type de choc, très proches des chocs anaphylactiques ou histaminique, ont pu être qualifiés d'"histaminoïdes" (DUREL , PELLERAT, LEFILIATRE, GEIGER et ROSENFIELD) il s'agit là d'une explication qui ne vaut que pour quelques accidents rares et particuliers qui s'éloignent des tableaux habituels réalisés par l'empoisonnement par antihistaminiques de synthèse.

C'est dans la direction des propriétés pharmacodynamiques propres à ces corps qu'il semble falloir chercher l'explication de leur toxicité.

3) Soit que les troubles soient dus à l'action sur le système nerveux végétatif.

En fait si on peut rapporter à cette action certains symptômes tels que la mydriase, la tachycardie, il ne semble pas que les propriétés atropiniques que tous les antihistaminiques possèdent à doses élevées soient suffisantes pour expliquer les troubles nerveux de l'empoisonnement.

4) Soit enfin que l'action essentielle soit due aux propriétés que les antihistaminiques exercent sur le système nerveux central.

Nous pensons l'avoir suffisamment mis

en lumière tout au long de cet exposé pour affirmer que l'action toxique sur les cellules nerveuses prévaut tellement qu'elle domine pratiquement tout le tableau des empoisonnements par antihistaminiques de synthèse.

Quant au mécanisme cellulaire de cette toxicité, il est quelque peu éclairé par des expérimentations tendant à prouver que les antihistaminiques de synthèse bloquent quelques uns des systèmes enzymatiques majeurs du métabolisme de la cellule nerveuse.

HUBBARD et GOLDBAUM ont montré que la Pyribenzamine inhibe de façon sélective la respiration du tissu cérébral de la souris. Cette inhibition s'exerce sur l'oxydation du glucose, du pyruvate et la glycolyse anaérobie , tandis que les systèmes succino-oxydase et cytochrome-oxydase ne sont pas affectés.

Cette inhibition est semblable à celle observée avec les barbituriques .

CARLISIE et CRESCITELLI ont montré également que Benadryl, Pyribenzamine et Histadyl inhibaient sélectivement la consommation d'oxygène de tranches de cortex cérébral de rat dans un milieu au l - glutamate, inhibition qui s'exerce aussi sur la respiration endogène.

Cette action anti-enzymatique , qui serait d'ailleurs très générale, est rapportée par BENOS, qui s'appuie sur des considérations expérimentales, à la captation par les antihistaminiques d'ions métalliques indispensables à l'activation des diastases.

Ces faits joints aux constatations d'autopsie qui montrent que les antihistaminiques provoquent à dose toxique et de façon constante une augmentation de la perméabilité et des altérations vasculaires, permettent d'avancer une hypothèse sur le processus de l'intoxication :

La paroi vasculaire altérée ne s'opposerait plus au passage et à la diffusion de l'antihistaminique dans les tissus (cérébral, hépatique, rénal ...) où il exercerait son action antienzymatique au niveau des cellules.

Signalons à ce propos que GABURRO avance que lessubstances capillaro-protectrices (acide ascorbique et vitamines du groupe P) diminuent dans une proportion notable la mortalité expérimentale par anti-

histaminiques de synthèse.

WEST et PETERSON ont montré de leur côté que l'administration d'antihistaminiques chez le rat augmentait l'excrétion de l'acide ascorbique, traduisant une augmentation de sa synthèse, peut-être dans un but protecteur.

En somme, si l'on peut dire qu'on connaît fort peu de choses sur le mécanisme d'action de ces drogues sur la cellule nerveuse, il semble que c'est par l'étude détaillée de leurs effets sur les systèmes enzymatiques que le progrès pourra se faire.

---o---

T R A I T E M E N T

Il faut d'emblée souligner l'absence d'antidote. Aucun fait pharmacologique, pathogénique ou clinique n'autorise à employer l'Histamine. Celle-ci, dans les rares cas où des auteurs l'ont essayée, a simplement prouvé sa toxicité propre (DUERFELDT, NAVARETTE).

Quant aux antagonistes de l'effet atropinique, ils ont peu d'intérêt , les cas où la prostigmine a été employée (WALDMAN et PELNER) n'apportent pas de résultats probants.

On en est donc réduit à un traitement symptômatique qui comporte deux éléments importants :

- l'évacuation gastrique aussi précoce que possible, étant donné la rapidité d'absorption du toxique,
- et la correction à la demande des symptômes mettant en danger la vie du malade, en étant extrêmement prudent dans l'utilisation de médicaments dont la toxicité viendrait s'ajouter à celle des antihistaminiques.

1./ L'évacuation gastrique :

Elle doit être un geste d'urgence, même en cas de diagnostic douteux.

Précoce, on peut en espérer la soustraction d'une quantité notable de la drogue.

L'utilisation des vomitifs est contre-indiquée en raison du risque d'envahissement des voies aériennes par les matières expulsées .

Il faut se méfier spécialement des effets dépresseurs de l'apomorphine, et d'ailleurs CHEN et ENSOR signalent que les antihistaminiques s'opposent expérimentalement aux effets émétisants de l'apomorphine.

Le procédé à employer sera donc le lavage gastrique, immédiat, avec un tube de Faucher ou à défaut n'importe quel tube de caoutchouc ou de matière plastique (longueur 1 m. diamètre extérieur 8 - 12 mm.) L'essentiel est de faire vite.

En effet, après un délai de 3 h. le lavage gastrique n'est plus qu'un geste illusoire.

2./ Traitement symptomatique :

Une règle primordiale est de ne pas aggraver par des médicaments distribués inconsidérément un pronostic qui, en somme , dans nombre de cas dépend assez peu de la thérapeutique .

- Devant des crises convulsives ;

dont on a vu le pronostic réservé, surtout chez l'enfant au-dessous de 2 ans, il faut contrôler d'urgence les convulsions étant donné le risque de lésions cérébrales graves.

Les auteurs ont employé avec plusou moins de succès :

l'éther, en inhalation

ou par voie rectale en solution à 50% dans l'huile, à la dose de 1/2 à 1 cc./kg.

l'hydrate de chloral par voie rectale

la paraldéhyde par voie rectale.

Ces sédatifs ayant le gros intérêt de guère déprimer les centres respiratoires.

D'autres ont utilisé les barbituriques malgré leurs propriétés dépressives, devant la nécessité de contrôler les convulsions : le phénobarbital sodique par voie parentérale est intéressant, étant donné ses propriétés anticonvulsives, mais dangereux en raison de ses effets

dépresseurs et de sa durée d'action relativement longue pouvant faire craindre une sommation des effets dépresseurs.

Beaucoup plus maniables sont les barbituriques à action très brève, type Pentothal utilisé avec succès par voie veineuse (DAVIS et HUNT , PHILCHELDERFER) à petites doses répétées de 30 à 60 mg., évitant ainsi le risque d'accumulation des effets dépresseurs. WYNGAARDEN et SEEVERS en ont noté l'intérêt expérimentalement chez le singe.

De toute façon, il ressort des observations que dans nombre de cas, le contrôle des convulsions par les sédatifs et hypnotiques ne semble pas avoir d'influence sur l'intoxication elle-même, qui dans des cas graves continue à évoluer vers la mort après sédation des signes d'irritation corticale.

DAVIS et HUNT, CARVANA ont remarqué que le phénobarbital tout en calmant la malade, n'amenait pas d'amélioration réelle de l'état général.

GRUHZIT et FISKEN notent que chez le rat les barbituriques prévenaient les convulsions aux doses léthales de Benadryl sans améliorer le taux de mortalité.

Il faut savoir le danger de la forme dépressive post-convulsive qui peut durer plus de 48 h. et ne pas relâcher la thérapeutique.

- <u>Devant un état comateux</u> :

dont on sait le pronostic spontané favorable en 12 à 24 h., il faut pratiquer une réhydratation modérée par solutions glucosée et chlorurée sodique, réchauffer le malade; Si on veut utiliser des remèdes, employer des doses faibles de caféine, d'éphédrine, de théophylline.

Dans les comas vraiment profonds, des résultats intéressants ont été apportés par l'usage de :

. amphétamines, par voie veineuse,

. cardiazol par voie veineuse (FOURNIER et JACQUENOUD) assurant une sortie presque immédiate du coma.

- Devant un tableau d'agitation ou de délire :

Il faut se méfier des gestes thérapeutiques de routine qui pourraient amener, en l'absence de diagnostic précis, à administrer phénergan ou largactil avec des effets potentialisateurs regrettables.

On peut recourir aux barbituriques et autres sédatifs.

- En cas de défaillance cardio-respiratoire :

. soutenir l'hématose par oxygénothérapie
respiration artificielle
(il faut insister ici sur l'intérêt de la respiration contrôlée avec intubation trachéale).

. analeptiques : coramine, solucamphre,
caféine
éphédrine.

. extrait cortico-surrénal

. perfusion de sang ou de plasma.

- Signalons enfin que des auteurs utilisent systématiquement les antibiotiques à titre prophylactique, et que GABURRO, s'appuyant sur des considérations expérimentale sur le rôle des altérations de la perméabilité vasculaire, recommande en outre de hautes doses de vitamines C et P.

En résumé, il faut savoir se contenter d'un traitement symptomatique, sans en perdre de vue les limites et les dangers. Il est certain qu'il ne peut être appliqué correctement qu'en milieu hospitalier.

Du point de vue prophylactique, il faut souligner l'importance de l'éducation du public. Les parents doivent être avertis des risques qu'ils font courir à leurs enfants en laissant des médicaments à leur portée. Il s'agit là d'un problème général dû à l'abondance des substances toxiques actuellement utilisées.

Du point de vue thérapeutique, il convient de limiter l'emploi des antihistaminiques chez le nourrisson dont on a vu l'extrême susceptibilité.

Enfin, il semble que l'obligation de délivrer les antihistaminiques de synthèse sur prescription médicale, mesure qui avait été réclamée devant des empoisonnements volontaires mortels, soit beaucoup moins nécessaire aujourd'hui, étant donné la faible toxicité des dérivés de la phénothiazine actuellement en vogue.

---o---

DIAGNOSTIC TOXICOLOGIQUE

Dans un but diagnostique ou médico-légal, l'étude toxicologique s'impose dans tous les cas d'empoisonnement par antihistaminiques de synthèse.

L'extradition s'effectue par la méthode générale de Stas-Otto-Ogier utilisée pour les alcaloïdes. La technique est évidemment plus simple, quand on opère à partir du sang ou de l'urine.

Le diagnostic toxicologique s'aide de méthodes chimiques, physiques et physiologiques :

1./ Méthodes chimiques :

Les antihistaminiques de synthèse donnent des réactions colorées avec les réactifs généraux des alcaloïdes :

- réactif de Bouchardat : précipité rouge brique
- réactif de Mayer-Valser : " jaune crème
- réactif de Dragendorff : " rouge brique
- acide picrique : " jaune.

De nombreuses réactions colorées ont été proposées pour chacun des antihistaminiques, permettant de les différencier, et permettant également un dosage colorimétrique.

2./ Méthodes physiques :

- L'examen spectographique des extraits permet d'obtenir avec des dilutions convenables de spectres dont on vérifie l'identité avec celui du composé en cause;

- Par ailleurs à partir des mêmes liquides, on pratique des chromatogrammes, sur lesquels après partage on peut pratiquer les réactions chimiques de caractérisation ou des examens spectographiques.

3./ Méthodes physiologiques :

Elles consistent à vérifier le pouvoir antihistaminique des extraits alcaloïdiques. On utilise (DEROBERT et LE BRETON) la sensibilité à l'histamine de l'intestin isolé de cobaye. Cette méthode est à la fois qualitative et quantitative.

---o---

C O N C L U S I O N S

1) Ayant eu l'occasion d'observer et de traiter dans le service d'un de nos maîtres un cas d'empoisonnement par antihistaminique de synthèse, nous nous sommes attachés, à propos de 83 cas publiés et de 3 observations inédites, qui nous ont été communiquées, à faire la revue des problèmes posés par l'intoxication aigüe par les antihistaminiques de synthèse.

2) Après avoir rappelé les caractéristiques chimiques des différentes séries de composés, nous nous sommes étendu plus longuement sur leurs propriétés pharmaco-dynamiques en soulignant la relative unité de ces propriétés malgré les structures chimiques différentes.

Nous avons insisté particulièrement sur l'action des antihistaminiques sur le système nerveux central et rappelé les données de leur toxicité expérimentale, ainsi que du métabolisme de ces corps dans l'organisme : la rapidité d'absorption ; de diffusion dans les tissus, leur dégradation enzymatique dans le foie et leur élimination urinaire en sont les caractéristiques principales.

3) Abordant la clinique de l'intoxication, nous avons étudié les manifestations toxiques en 3 groupess:

- les empoisonnements accidentels ou volontaires par ingestion de doses massives.
- les accidents mineurs pouvant survenir à doses faibles ou même thérapeutiques.
- les réactions secondaires des doses thérapeutiques.

Le lien unissant ces 3 ordres de symptômes est dans leur cause commune : l'action de ces médicaments sur le système nerveux central.

4) Dans l'étude des empoisonnements par ingestion de doses excessives, nous nous sommes attachés, après avoir rapporté un certain nombre d'observations, à analyser les signes cliniques en fonction de l'âge, de la dose, et du produit ingéré. Cette analyse nous a montré :

- la gravité de l'intoxication chez le très jeune enfant.
- la grande variabilité des sensibilités individuelles à l'intoxication.
- l'innocuité relative des médicaments plus récents de la série des phénothiazines qui n'ont donné lieu à aucun accident mortel.

Après avoir dégagé les principaux syndrômes cliniques réalisés par l'intoxication , nous avons envisagé les problèmes d'un diagnostic qu'il est important de poser devant des symptômes qui peuvent être rencontrés avec une certaine fréquence , et évoqué les éléments du Pronostic :

Si des empoisonnements à type comateux ou d'agitation psychomotrice peuvent se voir souvent avec les dérivés plus récents de la phénothiazine, étant donné l'étendue de leur emploi, le pronostic vital n'est plus guère en cause.

5) En rapportant quelques observations d'intoxications d'ailleurs bénignes, par antihistaminiques aux doses thérapeutiques, nous avons souligné une fois de plus l'unité qui existe dans l'atteinte du système nerveux central , et la diversité imprévisible des susceptibilités individuelles vis-à-vis de la drogue.

6) Nous avons enfin rapidement passé en revue les principales réactions secondaires que provoque l'action nerveuse des antihistaminiques de synthèse.

7) Nous avons rapporté l'intérêt pathogénique de recherches biochimiques récentes qui éclairent quelque peu le mécanisme cellulaire de la toxicité des antihistaminiques de synthèse.

Les données de l'autopsie pratiquée dans les cas mortels nous ont permis de mettre l'accent sur l'importance des troubles congestifs et vasculaires.

8) Nous avons rappelé les principales méthodes du diagnostic toxicologique des antihistaminiques de synthèse dans les matériels biologiques.

9) L'étude thérapeutique enfin nous a confirmé :

- l'absence d'antidote
- la valeur de la précocité de lavage gastrique
- la prudence avec laquelle doit être conduit le traitement symptomatique.
- l'importance de la prophylaxie.

---o---

Vu, le Président de Thèse :

Professeur PIEDELIEVRE

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris

Professeur BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

1- AARON F.E. : Brit. Med. J. 2, 1953, p.24
"A case of acute diphenhydramine hydrochloride poisoning."

2- ABBOZZO G., GENAZZANI E., DONATELLI L. : Arch. Internat. Pharmacodyna Therap. 88, 2, 1951 ,p.209
"L'action du Néo-antergan sur les convulsions au cardiazol et la narcose à l'avertine."

3- ALBAHARY C. : "Maladies médicamenteuses d'ordre thérapeutique et accidentel" Masson édit. Paris 1953.

4- ANGLADE P. : Revue Médicale française 1 , Janvier 1944 p.15
"L'antergan en thérapeutique infantile".

5- AUBRY : Communication personnelle

6- BASTERO BEGUIRISTAIN J.M. : Arch. Med. Exper. 17 , 2. 1954,p177
"Un caso de intoxicacion mortal por un antihistaminico".

7- BASTIANI G.de, ZATTI P. : Boll. Soc. It. biol. sper. 26, 5, 1950, p.636.
"Sull'azione epilettogena della pyribenzamina e del benadryl".

8- BENOS S. : "Contribution à l'étude de l'histamine et des antihistaminiques de synthèse".
Thèse Paris 1954.

9- BENSTZ W. : Klinische Wochenschrift 29, 1951, p.355.
"Uber den Abbau von Antihistaminsubstanzen durch Leberhomogenisate".

10- BOCK H. : Medizinische Klinik 46, 38, 1951 p.1012
"Antihistaminvergiftung bei einen Kind.".

11- BORMAN M.C. : J. Amer. Med. Ass. 133,6,1947, p.394
"Danger with Benadryl of self medication and large dosage".

12- BOVET D. , BOVET-NITTI : "Médicaments du système nerveux végétatif".
Karger édit. Bâle 1948.

13- BOVET D., WALTHERT F. : Ann. Pharm. françaises Suppl. 2,4,1944
"Structure chimique et activité pharmacodynamique des antihistaminiques de synthèse".

14- BROADFOOT E.M. : Med. J. Australia, 1, 6, 1953, p.189
"A case of Anthisan poisoning".

15- BRYANT O.R. : Amer. pract. digest. of treatment 1,1950,p.132
"Treatment of manic psychoses with antihistamine drugs".

16- BUDNITZ J. : New-England J. Med. 238 25, 1948 p.874.
"The use of benadryl in Parkinson's disease".

17- BUNCE J.D., HUNTLEY C.P. : Clin. Proceed. child. hosp. 9, 8, 1953, p.181.
"Pyribenzamine intoxication".

18- CARLISLE E.M., CRESCITELLI F.: Science 112, 1950, p.272.
"Selective inhibition of brain respirations by benadryl".

19- CARRON R., FRANÇOIS R. : "Les intoxications chez l'enfant et leur traitement."
Masson édit. Paris 1955 .

20- CARUANA M., HAMZA B., CHILEB H., MINGUET : Tunisie Médicale 2, 1952, p.283.
"A propos d'un cas d'intoxication accidentelle par le phénergan chez un enfant de deux ans".

21- CHEN G., ENSOR C.R. : J. Pharm. Exp. Ther. 98,3,1950,p.245
"The influence of benadryl on apomorphine-induced emesis in dogs".

22- CHITWOOD W.R., MOORE C.D. : Virginia Med. Month.78, 3, 1951, p.132.
"The toxicity of antihistaminic drugs : a case report and discussion".

23- CHURCHILL J.A., GAMMON G.D. : J. Amer. Med. Ass. 141, 1 , 1949, p.18.
"The effect of antihistaminic drugs on convulsive seizures".

24- CICVAREK Z. : Pediatricke Listy 7, 3, 1952 p.172.
"Otrave antihistaminon Spofa."

25- COFFIN M. : Arch Franç. Pediat. 4, 4 , 1947, p.374
"Intoxication mortelle par ingestion massive accidentelle d'Artergan".

26- COLEMAN A.B. : Clin. Proceed. Child. Hosp. 11, 3, 1955, p.1
"Accident prevention and poison control".

27- CRIEP L.H., AARON T.H. : J. Allergy, 19, 4, 1948, p.215.
"Neo-Hetramine, an experimental and clinical evaluation in allergic states".

28- CRIEP L.H., AARON R.H. : J. Allergy 19,5, 1948, p.305
"Thephorin, an experimental and clinical evaluation in allergic states".

29- DABOUT J.G. : "Contribution à l'étude de l'intoxication par les antihistaminiques de synthèse chez l'enfant
Thèse Paris 1955.

30- DAVIS J.H., HUNT H.H. : J. Pediat. 34, 3, 1949, p.358
"Accidental benadryl poisoning : report of a fatal case".

31- DECOURT P. : Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1943, p.5
"A propos des troubles provoqués par les antagonistes de l'Histamine. Action du sucre dans un cas d'absorption massive d'antergan".

32- DEICHMAN : Cité par GABURRO.

33- DELGA J., SLIZEWICZ P. : Ann. Pharm. Françaises 13, 4 , 1955, p.311.
"Nouvelle réaction colorée de la prométhazine".

34- DEROBERT L. : "Intoxications et maladies professionnelles".
Flammarion édit. Paris 1954.

35- DEROBERT L. , LE BRETON R. : Ann. Med. Légale 30,4, 1950 p.237.
"Deux cas nouveaux d'intoxications mortelles par ingestion d'antihistaminiques de synthèse. Etudes anatomo-pathologique et physio-toxicologique".

36- DOMENJOZ R. , JAQUES R. : Schweiz . Med. Wochenschrift 79, 1949, p476.
"Ueber Syhopen ein neues Antihistaminicum ".

37- DONATELLI L., SERAFINI V. : "Gli. antistaminici di sintesi. Farmacologia terapia".
E S I édit. Naples 1952.

38- DUCHESNAY G. : "Le risque thérapeutique".
Doin édit. Paris 1954.

39- DUCHESNAY G. : Guide du Praticien 7, 4, 1955, p.56
"Les incidents et les accidents dus aux antihistaminiques".

40- DUERFELDT : Northwest Medicine 46, 1947, p.781.
"Acute poisoning by diphenhydramine"

41- DUREL P. : Bulletin médical 12, 1944, p.143.
"Les incidents du traitement par l'antergan".

42- ERCOLI N., SCHACHTER R.J., HUEPER W.C., LEWIS M.N. : J. Pharm. Exp. Ther. 93, 2, 1948, p.210.
"The toxicologic and antihistaminic properties of Diatrin".

43- FOURNIER C. J JAQUENOUD P. : Anesthésie et analgésie 10, 4, 1953, p.625.
"Antagonisme prométhazine-pentaméthylènetétrazol".

44- GABURRO D. : Acta paediatrica latina 5, 5, 1952, p.512.
"Terapia del avuenelemento acuto da Neo Antergan, ricerche sperimentali".

45- GABURRO D. : Acta paediatrica latina 4, 4, 1951 p;338.
"Sull'avuenelemento acuto da antistaminici nel bambino".

46- GEIGER J., ROSENFIELD S.Z., HARTMAN D.L. : J. Amer. Med. Ass. 133, 6, 1947, p.392.
"Unusual reaction following benadryl administration".

47- GELVIN, MAC GAVACK : Bull. N.Y.M. Coll. Flower and Fifth Av. Hosp. 9, 1946, p.51.
"appearance of benadryl in spinal fluid".

48- GILL-CAREY : Brit.Med. J. I 1954, p.687.
"Chlorcyclizine hydrochloride poisoning in an infant".

49- GLAZKO A.J., DILL W.A. : J. Biol. Chem. 179, 1 , 1949, p p.403, 409, 417.
"Biochemical studies on diphehhydramine".

50- GRAHAM J.D.P. : J. Pharm. Exp. Therap. 91, 1947, p.103.
"Comparaison of some antihistamine substances".

51- GRUHZIT O.M., FISKEN R.A. : J. Pharm. Exp. Therap. 89, 3, 1947, p.227.
"A toxicologic study of two histamine antagonists of the benzhydryl alkamine ether group".

52- GUILLER : Communication personnelle

53- HALEY P.J. : J. Amer. Pharm. Ass. sc. Edit. 37, 10, 1948, p.383.
"The antihistaminic drugs".

54- HALPERN B.N. : Arch. Intern. Pharmacodynamie et Therap. 68, 3-4, 1942, p.339.
"Les antihistaminiques de synthèse, essai de chimiothérapie des états allergiques".

55- HALPERN B.N. : Presse Médicale 65, 1949, p.949.
"Sur le mécanisme d'action des antihistaminiques de synthèse".

56- HALPERN B.N. : Sud. Med. et Chir. 87, 1954, p.2.988.
"L'intoxication grave par les antihistaminiques de synthèse et son traitement".

57- HALPERN B.N., BRIOT M. : C.R. Soc. Biol. 144. Juillet 1950, p.887.
"Toxicité aigüe comparée de quelques antihistaminiques de synthèse chez le rat".

58- HALPERN B.N., REUSE : C.R. Acad. Sciences 228, 1949, p.514.

59- HAMON J., PARAIRE J., ALBERTINI, ROPERT : Ann. Med. Psych. 112, 1, 1, 1954, p.74.
"A propos d'une intoxication massive par le 3277 R.P. au cours d'une tentative de suicide".

60- HAZARD J. : Sem. Hôp. Paris 31, 20, 1955, p.1.160.
"Les intoxications accidentelles par les antihistaminiques de synthèse et leur traitement".

61- HAZEL : Cité par HALEY.

62- HENRY C. : Bull. Soc. Opht. France 5, mai 1950, p.429.
"Troubles transitoires de l'accomodation après injection d'un antihistaminique de synthèse."

63- HERLITZ G., LINDBERG G. : Nordisk Med. 47, 25 , 1952, p.871.
"Hjärsymtom hos barn efter överdosering as antihistamin preparat".

64- HOLTKAMP D.E., HAGERMAN D.D., WHITEHEAD R.W. : J. Allergy 19, 6, 1948, p.384
"Side-effects of three antihistaminic drugs".

65- HUBBARD T.F. , GOLDBAUM L.R. : J. Lab. Clin. Med. 35,2,1950 p.284.
"Effect of pyribenzamine on the respiration of mouse brain homogenates".

66- HUFFSCHMITT : Cité par DUREL.

67- JUDGE D.J., DUMARS K.W. : A.M.A. Amer. J. Dis. Child. 85, 5, 1953, p. 545.
"Diphenhydramine and tripelennamine intoxication in children".

68- KERLAN I. : J. Amer. Med. Ass. 158, 15, 1955, p.1.370
"Preventing accidental poisoning".

69- KERN : J. Med. Soc. New-Jersey 44 , septembre 1947, p.374.
"Pyribenzamine marked side-effect".

70- LECKS H.I. : Quart. Rev. Ped. 6, 4, 1951 ,p.294.
"Acute antihistamine intoxication in children, suggestion for antidotal therapy".

71- LEFILLIATRE J. : "Trois cas d'intoxication mortelle par un antihistaminique de synthèse".
Thèse Paris 1946.

72- LEHMANN G. : J. Pharm. Exper. Therap. 92, 3, 1948, p.249
"Pharmacological properties of a new antihistaminic, thephorin, and derivatives."

73- L'HIRONDEL : Cité par DABOUT

74- LITCHFIELD J.T., ADAMS M.R., GODDARD L. : Bull. Johns Hopkins Hosp. 81 , 1, 1947 p.55.
"Thenyl ethylène diamine derivatives as antihistaminics".

75- LOEW E.R. : Physiol. Rev. 27 1947, p;542.
"Pharmacology of antihistamine compounds".

76- LOEWE et LYON : Cités par LYNGAARDEN et SEEVERS.

77- LOGAN G.B. : Med. Clinics. North. America 31 , 4, 1947, p.948
"Histamine antagonists in the treatment of allergic diseases in children".

78- LOTT : Journal Lancet 48, 1948, p.242. "a case report of drug delirium due to pyribenzamine".

79- MAC GAVACK T.H. , DREKTER I.J., SCHUTZER S. , HEISLER A. :
J. Allergy 19,4, 1948, p.251.
"Levels for pyribenzamine and benadryl in blood and urine following a single orally adminestered dose".

80- MAC KAY R.A. ; FERGUSON J.K.W. : J. Aviation Med. 22 , 3, 1951, p.194.
"Influence of certain antinotionsickness drugs on psychomotor and mental performance".

81- MATHIESON : Cité par HALEY.

82- MAY K. : Nederl. tijdschrift geneesk 95, 4, 44, 1951,p.3.251.
"Vergifting door antallergan".

83- MEYLER L. : "Side-effects of drugs".
Elsiever edit. Londres 1952.

84- MILLER A.A., PEDLEY E. : Brit. Med. J. I 1950 p.1.115
"Acute anthisan poisoning. Report of a fatal case".

85- N.... : Brit. Med. J. 2 1951 p.1.530
"Fatal anthisan poisoning".

86- N.... : Lancet I 1950 p.28
"Risks of antihistamine medication".

87- NARANJO P., BANDA DE NARANJO E. : Arch. Intern. Pharmacodynamie Therap. 94, 4, 1953, p.383.
"Inactivation of antihistamine drugs in liver and gastro-intestinal tract.

88- NAVARETTE J.L.P. : Bol. Med. Hosp. Infantil. 8, 3, 1951, p.31[illegible]
"Intoxication por Antihistaminicos, reporte de cuatro casos".

89- NOBILE M. : Biologica Latina 7, 4, 1954, p.691.
"Sull'azione epilettogena dell'antistin".

90- OBERST B.B. : J. Ped. 46,4, 1955, p.451.
"Accidental fatal dibistine poisoning.

91- O'DEA A.E., LISS M. : New England J. Med. 249, 14, 1953, p.566
"Suicidal poisoning by methapyrilene hydrochloride, with documentation by paper chromatography".

92- OVERTON J. : Brit. Med. J; I 1948, p.874.
"Antistin in dermatology".

93- PELLERAT : Thèse Sciences Naturelles Lyon 1945

94- PERLMAN E. : Bull. New-York Acad; Med.26, 8, 1950 p.565
"Antihistaminic agents : studies of their metabolism by means of quantitative analytical methods".

95- PIEDELIEVRE R., DEROBERT L., GRIFFON H., DEROBERT L., BOVET D., LE BRETON R. : Ann. Méd. légale 25, 4, 1945, p.73,
et 25, 5, 1945, p.136.
"Intoxication mortelle par ingestion volontaire d'antergan".

96- POLLET L., GAULTIER M., BLANCHET C., PAWLOTSKY A. : L'hôpital 42, 635, 1954, p.409.
"Intoxication aigüe par le 3277 R.P.".

97- PRAIN J.H. : Brit. Med. J. I 1950 p.1.375
"Anthisan poisoning".

98- QUICHAUD : Communication personnelle.

99- REICHELDERFER T.E., LIVINGSTON S., AULD R.M., PECK J.L. :
J. Ped. 46, 3, 1955, p.303
"Treatment of acute benadryl intoxication with severe central nervous system changes and recovery".

100- REINHARD J.F., SCUDI J.V. : Proceed Soc. Exper. Biol. Med. 66, 348, 1947, p.512.
"Pharmacological characteristics of Neohetramine".

101- REUSE : Cité par HALEY.

102- RICHET J.R. : "De certaines intoxications d'origine thérapeutique chez l'enfant et le nourrisson".
Thèse Médecine Paris 1950.

103- RIVES H.F., WARD B.B., HICKS M.L. : J. Amer. Med. Ass. 140 12, 1949, p.1022.
"A fatal reaction to methapyrilene".

104- ROSS J.V.M. : Amer. J. Ophtalm. 32, 7, 1949, p.987K
"Some ocular effects of the systemic admistration of antihistaminics".

105- SACHS B.A. : Ann. Internal. Med. 29, I, 1948, p.135.
"The toxicity of Benadryl : report of a case and review of the literature".

106- SAINT-MARTIN D.A. : Clin. Proceed. Child. Hosp. 8,9, 1952, p.217.
"Dramamine intoxication".

107- SIGWALD J. : Revue neurologique 79, 1947, p.776.
"Action sur les symptômes de la maladie de Parkinson de 2 nouveaux corps de synthèse : 3277 R.P. et 3015 R.P. ".

108- SLADE D.A. : Lancet 2, 1952, p.809
"Fatal poisoning in children from aspirine, quinine, and anthisan".

109- SLATER B.J., FRANCIS N. : J. Amer. Ass. 132, 4, 1946, p.212.
"Benadryl, a contributive cause of an accident".

110- SNYDERMAN H.S. : J. Ped. 35, 3, 1949, p.376.
"Accidental thenylene hydrochloride poisoning, report of a case with complete recovery".

111- SPIELMAN A.D. : New-York State J. Med. 53, 13, 1953, p. 1.576 .
"A severe reaction to Benadryl".

112- STANAGE W.F. , NENSKE J.A. : J. Ped. 47, 4, 1955, p.470.
"Accidental ingestion of poisons".

113- STARR M.P., RANKIN R.M. : Northwest Med. 47, Mars 1948, p.195.
"Acute benadryl intoxication".

114- STERNBERG L. : J. Allergy 18, 6, 1947, p.417.
"Unusual sid-reaction of Hysteria from Benadryl".

115- STRAUSS : Cité par HALEY

116- SWINYARD E.A. , JOLLEY J.M., GOODMANN L.S. : Proceed Soc. Exp. Biol. Med. 75 1, 1950 p.239.
"Anticonvulsant properties of benadryl and pyribenzamine".

117- TERRUZZI B. : L'ospedale Maggiore, 39, 11, 1951 p.614
"Su un caso di retenzione completa acuta di urine, da abuso di antistaminici".

118- TOBIAS M. : Brit. Med. J. I 1949 p.1098.
"Anthisan poisoning.

119- TORLAIS J. : Bull. Off. Soc. Med. Praticiens 20 novembre 1952 p.3
"Tentative de suicide par le Phénergané.

120- TÖRNQVIST S. : Nordisk Med. 46, 35, 1951 , p.1.311
"Letal komplikation vid antihistamin medikation".

121- TOWERS P.A., GIUFFRA L.J. : New-York State J.Med. 50, 2, 1950, p.214.
"An unusual reaction following the use of pyribenzamine".

122- VIAUD P. : Progressus Medicinae 4, Novembre 1949
"Les antihistaminiques de synthèse".

123- WALDBOTT G.L., YOUNG M.I. : J. Allergy, 19, 5, 1948, p.313
"Antistine, neo-antergan , neo-hetramine, trimeton 3277 R.P. An appraisal of their clinical value".

124- WALDMAN J. , PELNER L. : J. Amer. Med. Ass. 143, 15, 1950, p.1.334
"Toxic psychosis due to overdosage with Trimeton . Report of two cases with recovery".

125- WAY E.L., DAILEY REE. : Proceed Soc. Exper. Biol. Med. 73, 3, 1950, p.423.
"Adsorption, distribution and excretion of tripelennamine".

126- WEIL : J. Amer. Med. Ass. 133, 6,1947, p.393.
"Unusual side-effect from benadryl".

127- WEST E.S., PETERSON R.D. : J. Allergy 20, 5, 1949, p.344
"The effects of antihistaminic drugs upon the excretion of ascorbic acid by rats ".

128- WHITING : Cité par WYNGAARDEN et SEEVERS.

129- WINTER C.A. : J. Pharm. Exper. Therap. 90, 3, 1947, p.224
"A study of comparative antihistaminic activity of six componuds".

130- WINTER C.A. : J. Pharm. Exper. Therap. 93, 1, 1948, p.7
"The potentiating effects of antihistaminic drugs upon the sedative action of barbiturates".

131- WOLFSON J.A. : J. Amer. Med. Ass. 140, 11, 1949, p.958.
"Urinary obstruction due to tripelennamine".

132- WYNGAARDEN J.B., SEEVERS M.H. : J. Amer. Med. Ass. 145, 5, 1951, p.277.
"The toxic effects of antihistaminic drugs".

133- YAPALATER A.R., ROCKWELL F.V. : J. Amer. Med. Ass. 143, 5, 1950, p.428.
"Toxic psychosis due to trimeton. Report of a case".

---o---

TABLE DES MATIERES

- Introduction 1

- Les antihistaminiques de synthèse 3

. Historique 3
. Constitution chimique 4
. Propriétés pharmacologiques spécifiques. 9
. Propriétés pharmacodynamiques en dehors de l'activité antihistaminique.) 11
. Toxicité expérimentale 18
. Symptomatologie de l'intoxication expérimentale 21
. Données anatomo-pathologiques 24
. Métabolisme des antihistaminiques 25
. Tableau n°I 29
. Tableau n°2 33

- Etude clinique de l'intoxication 35

. Empoisonnements 36

= Historique 36
= Observations 38
Tableau n°3 62
Tableau n°4 65
= Schéma clinique de l'empoisonnement... 85
= Le diagnostic 87
= Le pronostic 91

. Intoxications par les antihistaminiques aux doses thérapeutiques :.... 93

. Réactions secondaires 99

- Constatations anatomo-pathologiques 101

- Discussion pathogénique 104

- Traitement 107

- Diagnostic toxicologique 112

- Conclusions 114

- Bibliographie.

-o-